

SVERIGE

(12) **PATENTSKRIFT**(13) **C2**(11) **514 303**

(19) SE

(51) Internationell klass 7
A61K 38/13, 9/107
**PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET**

(45) Patent meddelat: 2001-02-05
 (41) Ansökan allmänt tillgänglig: 1990-05-11
 (22) Patentansökan inkom: 1989-09-15
 (24) Löpdag: 1989-09-15
 (62) Stamansökans nummer
 (65) Internationell ingivningsdag
 (66) Ingivningsdag för ansökan om europeisk patent
 (63) Deposition av mikroorganism

(21) Patentansöknings-
nummer **8903042-3**

Ansökan inkommen som:

☒ svensk patentansökan
 fullföljd internationell patentansökan
 med nummer
☐ omvandlad europeisk patentansökan
 med nummer

(30) Prioritetsuppgifter
 1988-09-16 GB 8821754
 1989-02-09 GB 8902900

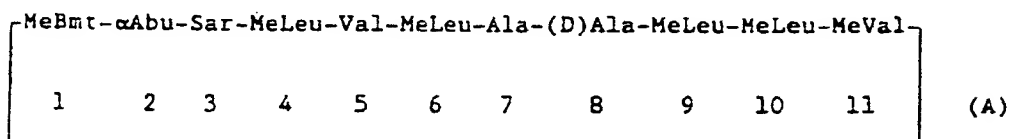
1989-02-09 GB 8902903

- (73) PATENTHAVARE Novartis AG, Basel CH
 (72) UPPFINNARE Birgit Hauer, Lahr DE, Armin Meinzer, Freiburg/Munzingen DE, Ulrich Posanski, Freiburg DE, Friedrich Richter, Schönbühl-Urtenen CH
 (74) OMBUD Uppsala Patentbyrå AB
 (54) BENÄMNING Farmaceutiska kompositioner innehållande cyklosporiner
 (56) ANFÖRDA PUBLIKATIONER:
 EP 211 258 (AK1K 9/10)
 (57) SAMMANDRAG:

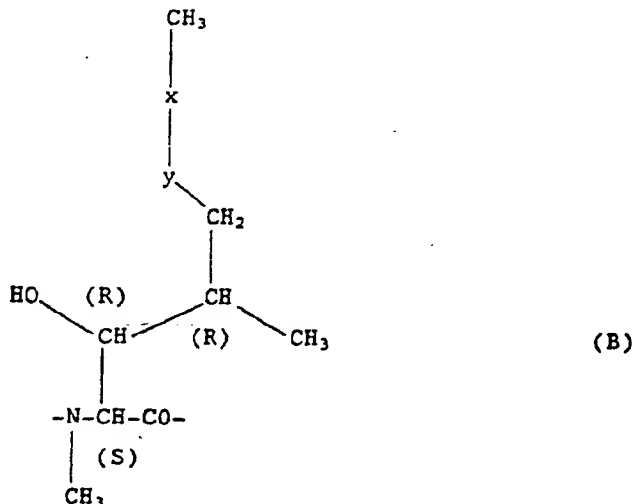
Farmaceutiska kompositioner som innehåller en cyklosporin, t.ex. Ciclosporin eller [Nva]²-Ciclosporin, i form av "mikroemulsions-förkoncentrat" och mikroemulsion. Typiska kompositioner innehåller (1.1) en C₁₋₅-alkyl- eller tetrahydrofurfuryl-di- eller -partiell ester av en lågmolekylär mono- eller polyoxyalkandiol, t.ex. Transcutol eller Glycofurol, som hydrofil komponent. Vidare beskrivs kompositioner innehållande en cyklosporin och (1.1) och lämpligen även en sackaridmonoester, t.ex. raffinosa- eller sackeros-monolaurat. Doseringsformerna inbegriper topiska beredningar och, speciellt, orala doseringsformer.

Föreliggande uppfinning hänför sig till nya galeniska beredningar, som innehåller en cyklosporin som aktiv ingrediens.

- 5 Cyklosporinerna omfattar en klass av strukturellt bestämda, cykliska poly-N-metylerade endekapeptider, som gemensamt har farmakologisk aktivitet, särskilt immunosuppressiv, anti-inflammatorisk och/eller anti-parasitär aktivitet. Den första cyklosporin som isolerades var den naturligt förekommande svampmetaboliten Ciclosporin eller Cyclosporine, även
- 10 känd som cyklosporin A och kommersiellt tillgänglig under de registrerade varumärkena SANDIMMUN[®] och SANDIMMUNE[®]. Ciclosporin är cyklosporinen med formeln A



vari -MeBmt- betecknar N-metyl-(4R)-4-but-2E-en-1-yl-4-metyl-(L)treonyl-gruppen med formeln B



- 15 vari -x-y- är -CH=CH- (trans).

Som moderförening för klassen har Ciclosporin hittills fått mest uppmärksamhet. Huvudområdet för klinisk undersökning av Ciclosporin har varit som immunosuppressivt medel, speciellt i samband med dess applicering till mottagare av

organtransplantat, t.ex. hjärt-, lung-, kombinerade hjärt-/lung-, lever-, njur-, pankreas-, benmärgs-, hud- och hornhinnetransplantat och, speciellt, allogena organtransplantat. På detta område har Ciclosporin fått anmärkningsvärd framgång och rykte.

Samtidigt har man intensivt studerat Ciclosporins användbarhet mot olika autoimmuna sjukdomar och inflammatoriska tillstånd, speciellt inflammatoriska tillstånd med en etiologi innefattande en autoimmun komponent såsom artrit, (exempelvis rheumatoid artrit, arthritus chronica progrediente och arthritus deformans) och reumatiska sjukdomar, och det finns en omfattande litteratur med rapporter om resultat in vitro, på djurmodeller och kliniska försök. Specifika autoimmuna sjukdomar, för vilka Ciclosporinterapi har föreslagits eller tillämpats, inbegriper autoimmuna hematologiska rubbningar, (däribland t.ex. hemolytisk anemi, aplastisk anemi, ren erytrocyt-anemi och ideopatisk trombocytopeni), systemisk lupus erythematosus, polykondrit, sclerodoma, Wegener's granulat, dermatomyosit, kroniskt aktiv hepatit, myasthenia gravis, psoriasis, Steven-Johnson-syndromet, idiopatisk sprue, autoimmuna inflammatoriska tarmsjukdomar (inklusive t.ex. ulcerös colit och Chron's sjukdom) endokrin oftalmopati, Graves' sjukdom, sarkoidos, multipel skleros, primär biliär cirros, juvenil diabetes (diabetes mellitus typ I), uveitis (anterior och posterior), keratokonjunktivitis sicca och vernal keratokonjunktivit, interstitial lungfibros, psoriatisk artrit och glomerulo-nefrit (med och utan nefrotiskt syndrom, t.ex. inklusive idiopatiskt nefrotiskt syndrom eller minimalt ändrande nefropati).

Andra områden som undersökts har varit potentiell användbarhet som antiparasitiskt, speciellt anti-protozoiskt medel, varvid föreslagna tänkbara användningar inbegriper behandling av malaria, koccidiomykos och schistosomiasis, samt på senare tid användning som ett medel för att reversera eller upphäva resistens mot anti-neoplastiska medel i tumörer och liknande.

Efter den ursprungliga upptäckten av Ciclosporin har många olika naturligt förekommande cyklosporiner isolerats

och identifierats och många ytterligare icke-naturliga cyklosporiner har framställts genom total- eller halvsvyntes eller genom tillämpning av modifierade odlingstekniker. Sålunda är klassen cyklosporiner nu mycket omfattande och

5 inbegriper exempelvis de naturligt förekommande cyklosporinerna A till Z [jfr. Traber et al. 1, *Helv. Chim. Acta.* 60, 1247-1255 (1977); Traber et al. 2, *Helv. Chim. Acta.* 65 nr 162, 1655-1667 (1982); Kobel et al., *Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology* 14, 273-240 (1982); och von Wartburg et al., *Progress in Allergy*, 38, 28-45 (1986)], liksom

10 olika icke-naturliga cyklosporinderivat och artificiella eller syntetiska cyklosporiner, däribland de s.k. dihydrocyklosporinerna [i vilka delen -x-y- i -MeBmt-gruppen (formel B ovan) är mättad så att -x-y- = -CH₂-CH₂-]; derivatiserade

15 cyklosporiner (t.ex. sådana i vilka en ytterligare substituent har införts vid α -kolatomen i sarkosylgruppen i 3-ställningen i cyklosporinmolekylen); cyklosporiner i vilka -MeBmt-gruppen föreligger i isomer form (t.ex. i vilken konfigurationen över ställningarna 6' och 7' i -MeBmt-gruppen är cis i

20 stället för trans; och cyklosporiner i vilka olika aminosyror är införlivade i specifika ställningar har införlivats i peptidsekvensen, t.ex. med användning av den totalsyntesmetod för produktion av cyklosporiner, som utvecklats av R. Wenger - se t.ex. Traber 1, Traber 2 och Kobel loc. cit.; US-A-

25 4.108.985, 4.210.581 och 4.220.641; europeiska patentpublikationerna 0034567 och 0056782; internationella patentpublikationen WO 86/02080; Wenger 1, *Transp. Proc.* 15, Suppl. 1:2230 (1983); Wenger 2, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 24, 77 (1985); och Wenger 3, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 50, 123 (1986).

30

Klassen cyklosporiner är sålunda nu mycket stor och inbegriper exempelvis [Thr]²-, [Val]²-, [Nva]²- och [Nva]²-[Nva]⁵-Ciclosporin (även kända som cyklosporin C, D, G resp. M), [3-O-acyl-MeBmt]¹-Ciclosporin (även känd som cyklosporin A-acetat), [dihydro-MeBmt]¹-[Val]²-Ciclosporin (även känd som

35 dihydrocyklosporin D), [(D)fluormetyl-Sar]³-Ciclosporin, [(D)Ser]⁸-Ciclosporin, [MeIle]¹¹-Ciclosporin, [(D)MeVal]¹¹-Ciclosporin (även känd som cyklosporin H), [MeAla]⁶-Ciclospo-

rin, [(D)Pro]³-Ciclosporin osv.

[Enligt den nu konventionella nomenklaturen för cyklosporiner definieras dessa med hänvisning till strukturen för Ciclosporin (dvs. cyklosporin A). Detta görs genom att
5 man först anger de förekommande aminosyragrupper, som avviker från de som finns i Ciclosporin (t.ex. "[(D)Pro]³" för att beteckna att cyklosporinet ifråga har en -(D)Pro- i stället för en -Sar-grupp i 3-ställning) och sedan använder uttrycket "Ciclosporin" för att karaktärisera återstående grupper som
10 är identiskt lika med de som finns i Ciclosporin. Enskilda grupper numreras med början från resten -MeBmt- eller -dihydroMeBmt- i 1-ställning.]

Ett stort antal av dessa ytterligare cyklosporiner har jämförbar farmaceutisk användbarhet som Ciclosporin eller
15 mera specifik användbarhet, exempelvis speciellt aktivitet för att reversera tumörresistens mot cytostatisk terapi, och litteraturen översvämmas av förslag till användning som terapeutiska medel.

Trots det mycket viktiga framsteg, som Ciclosporinet innebar, speciellt inom områdena organtransplantation och
20 terapi av autoimmuna sjukdomar, har man stött på svårigheter beträffande mera effektiva och bekväma administreringsvägar och -metoder och oönskade biverkningar har rapporterats, speciellt nefrotoxiska reaktioner, vilket inneburit ett
25 uppenbart allvarligt hinder mot utvidgad användning eller applikation. Karaktäristiskt för cyklosporiner är att de är mycket hydrofoba. Föreslagna flytande beredningar, t.ex. för oral administrering av cyklosporiner, har hittills huvudsakligen baserats på användning av etanol och oljor eller liknande excipienter som bärare. I den kommersiellt tillgängliga
30 Ciclosporindrinklösningen används sålunda etanol och olivolja som bärare tillsammans med labrafil som ytaktivt medel - se t.ex. US-A-4.388.307. Användningen av drinklösningen och liknande kompositioner som föreslagits åtföljs dock av flera
35 olika svårigheter.

För det första kan nödvändigheten att använda oljor eller oljebaserade bärare ge beredningarna en oangenäm smak eller på annat sätt minska smakligheten, speciellt i samband

med långtidsterapi. Dessa effekter kan maskeras genom beredning i form av gelatinkapslar. För att hålla cyklosporinet i lösning krävs dock en hög etanolhalt. Avdunstning av etanolen, t.ex. från kapslar eller från andra former, t.ex. när de
5 öppnas, leder till att det utvecklas ett cyklosporinprecipitat. När sådana kompositioner ges formen av t.ex. mjukgelatinkapslar, leder denna svårighet till att det blir nödvändigt att förpacka den inkapslade produkten i ett lufttätt fack, exempelvis en lufttät blister- eller aluminiumfolie-
10 blisterförpackning. Detta leder i sin tur till att produkten blir både skrymmande och dyrare att producera. Lagringsegenskaperna hos ovannämnda beredningar är långt ifrån ideala.

De biotillgänglighetsnivåer, som uppnås med användning av existerande orala cyklosporindoseringssystem är också låga
15 och varierar kraftigt mellan individer, enskilda patienttyper och till och med för enskilda individer vid olika tidpunkter under terapitiden. Litteraturreporter visar sålunda att för närvarande tillgänglig terapi, som utnyttjar den kommersiellt tillgängliga Ciclosporindrinklösningen, ger ett medelvärde på
20 den absoluta biotillgängligheten av endast ca 30%, med markant variation mellan enskilda grupper, t.ex. mellan mottagare av levertransplantat (relativt låg biotillgänglighet) och benmärgstransplantat (relativt hög biotillgänglighet). Rapporterade variationer i biotillgängligheten mellan olika
25 patienter har varierat från allt mellan en eller ett par procent för vissa patienter till så mycket som 90% eller mer för andra. Som redan noterats kan man ofta observera en markant ändring av biotillgängligheten hos samma individer med tiden.

30 För att man skall uppnå en effektiv immunosuppressiv terapi måste man hålla cyklosporinnivåerna i blod eller blodserum inom ett specifikt intervall. Det erforderliga intervallet kan i sin tur variera beroende på det speciellt behandlade tillståndet, t.ex. om terapin är till för att
35 förhindra transplantatavstötning eller för att kontrollera en autoimmun sjukdom, eller om cyklosporinterapin samtidigt kombineras med någon alternativ immunosuppressiv terapi eller ej. På grund av de stora variationerna i biotillgänglighets-

nivåerna, som uppnås med konventionella doseringsformer, kommer också de erforderliga dagsdoserna för att uppnå erforderliga blodserumnivåer att variera avsevärt från individ till individ och till och med för en och samma individ. Av denna anledning är det nödvändigt att övervaka blod/blodserum-nivåerna hos patienter som får cyklosporinterapi regelbundet och med täta intervall. Övervakningen av blod/blodserum-nivåerna, vilken i allmänhet utförs medelst RIA eller ekvivalent immunoassayteknik, t.ex. tekniker baserade på användning av monoklonala antikroppar, måste utföras regelbundet. Detta blir oundvikligen tidsödande och obekvämt och ökar de totala terapikostnaderna väsentligt.

Förutom alla dessa mycket uppenbara praktiska svårigheter ingår förekomsten av oönskade biverkningar, som observeras vid användning av tillgängliga orala doseringsformer och som antytts ovan.

Inom teknikområdet har framkommit flera förslag för att komma till rätta med dessa olika problem, däribland både fasta och flytande orala doseringsformer. En övergripande svårighet, som dock har kvarstått, är den inneboende olösligheten hos cyklosporiner, t.ex. Ciclosporin, i vattenhaltiga medier och därmed svårigheten att tillhandahålla en doseringsform, vilken kan innehålla cyklosporiner i tillräckligt hög koncentration för att medge bekväm användning och ändå uppfylla kraven på biotillgänglighet, t.ex. genom att möjliggöra effektiv resorption från mag- eller tarmslemhinnan och uppnående av konsistenta och lämpligt höga blod/blodserum-nivåer.

De speciella svårigheter, som man möter vid oral dosering av cyklosporiner, har oundvikligen lett till begränsningar av användningen av cyklosporinterapi för behandling av relativt sett mindre svåra eller farliga sjukdomstillstånd. En speciell typ av svårigheter i detta avseende har varit anpassningen av cyklosporinterapi vid behandling av autoimmuna sjukdomar och andra tillstånd som påverkar huden, exempelvis för behandling av atopisk dermatit och psoriasis samt, vilket också utförligt föreslagits inom teknikområdet, för stimulering av hårtillväxt, t.ex. vid behandling av

alopekia på grund av åldrande eller sjukdom.

Även om oral Ciclosporinterapi har visat att läkemedlet är av betydande potentiellt värde för patienter, som lider av t.ex. psoriasis, har dock risken för biverkningar efter oral
5 terapi varit ett hinder för allmän användning. Man har inom teknikområdet gett olika förslag till användning av cyklosporiner, t.ex. Ciclosporin, i topisk form och ett antal topiska doseringssystem har beskrivits. Försök med topisk applicering har dock inte givit någon påvisbar verksam terapi. Ett medel
10 för topisk applicering, som ger effektiv dermal dosering och är användbart t.ex. för behandling av psoriasis, skulle effektivt göra cyklosporinterapi tillgänglig för en mycket stor patientpopulation med behov därav.

Genom föreliggande uppfinning tillhandahålles nya galeniska beredningar av cyklosporin i form av ett mikroemulsionsförkoncentrat och/eller baserat på användning av speciella lösningsmedelsmedier enligt definitionen nedan, vilka undanröjer eller väsentligt minskar svårigheterna vid cyklosporinterapi, t.ex. Ciclosporinterapi, som man hittills
20 stött på. Det har speciellt befunnits, att kompositionerna enligt uppfinningen medger beredning av fasta, halvfasta och flytande kompositioner, som innehåller cyklosporin i tillräckligt hög koncentration för att medge t.ex. bekväm oral administrering samtidigt som man uppnår förbättrad effektivitet, t.ex. vad gäller biotillgänglighetsegenskaper.
25

Mera speciellt har det befunnits att kompositioner enligt föreliggande uppfinning gör det möjligt att uppnå effektiv cyklosporindosering med samtidig ökning av resorptions/biotillgänglighets-nivåerna, liksom mindre variationer
30 av de uppnådda resorptions/biotillgänglighets-nivåerna såväl för enskilda patienter som får cyklosporinterapi som mellan individer. Genom att tillämpa läran enligt föreliggande uppfinning kan man uppnå doseringsformer av cyklosporin, som ger mindre variation i de uppnådda blod/blodserum-nivåerna av
35 cyklosporin mellan doseringar för enskilda patienter liksom mellan individer/enskilda patientgrupper. Uppfinningen gör det sålunda möjligt att minska de cyklosporindoseringsnivåer, som krävs för att uppnå effektiv terapi. Dessutom medger den

snävtare standardisering och optimering av pågående dagsdos-behovet för enskilda patienter på cyklosporinterapi, liksom för grupper av patienter som undergår jämförbar terapi.

5 Genom snävtare standardisering av doseringsgraden och blod/blodserum-nivåsvaret för enskilda patienter, liksom doseringen och svarsparametrarna för patientgrupper, kan kraven på övervakning minskas och terapikostnaden därigenom kraftigt reduceras.

10 Genom minskningen av den erforderliga cyklosporindoseringen/standardiseringen av uppnådda biotillgänglighetsegenskaper erbjuder föreliggande uppfinning också ett medel för att minska förekomsten av oönskade biverkningar, speciellt nefrotoxiska reaktioner, hos patienter som undergår cyklosporinterapi.

15 Dessutom möjliggör föreliggande uppfinning framställning av kompositioner, som inte är alkanolbaserade, t.ex. som kan vara fria eller i huvudsak fria från etanol. Sådana kompositioner undviker de ovan diskuterade svårigheterna med stabilitet och därmed förknippade bearbetningssvårigheter, vilka
20 är inhärdade i kända alkanoliska kompositioner. Uppfinningen tillhandahåller sålunda bl.a. kompositioner, som är bättre anpassade för t.ex. beredning i kapselform, exempelvis som hårda eller mjuka gelatinkapslar, och/eller som eliminerar eller väsentligt minskar förpackningssvårigheterna exempelvis
25 såsom tidigare diskuterats för t.ex. mjukgelatininkapslade former.

Vad gäller topisk applicering möjliggör föreliggande uppfinning vidare framställning av nya galeniska beredningar, vilka innehåller en cyklosporin, t.ex. Ciclosporin, som aktiv ingrediens och möjliggör förbättrad behandling för auto-immuna sjukdomar som påverkar huden, speciellt dermatologiska sjukdomar involverande sjuklig proliferation och/eller keratinisering av epidermis, speciellt psoriasis och atopisk dermatos. Topiskt applicerbara kompositioner enligt uppfinningen
30 är också användbara vid behandling av alopekia, t.ex. för användning för att främja hårtillväxt.

35 I en första aspekt tillhandahåller föreliggande uppfinning speciellt farmaceutiska kompositioner innehållande en

cyklosporin som aktiv ingrediens, vilka kompositioner har formen av ett "mikroemulsions-förkoncentrat".

Som uttrycket "mikroemulsions-förkoncentrat" används här menas ett system med förmåga att bilda en mikroemulsion vid kontakt med, t.ex. tillsats till, vatten. Uttrycket mikroemulsion används här i sin konventionellt godtagna betydelse som en icke-opak eller väsentligen icke-opak kolloidal dispersion innefattande vatten och organiska komponenter, inklusive hydrofoba (lipofila) organiska komponenter. Mikroemulsioner kan identifieras såsom ägande en eller flera av följande egenskaper. De bildas spontant eller i huvudsak spontant när deras ingående komponenter förs i kontakt med varandra, dvs. utan väsentlig energitillförsel, t.ex. utan upphettning eller användning av högskjuvande utrustning eller annan betydande agitering. De uppvisar termodynamisk stabilitet. De är monofasa. De är väsentligen icke-opaka, dvs. är transparenta eller opalescenta vid betraktande genom optiska mikroskopanordningar. I sitt ostörda tillstånd är de optiskt isotropa, även om en anisotrop struktur kan observeras med användning av t.ex. röntgenteknik.

Mikroemulsioner innefattar en dispers eller partikelformig fas (droppar), vars partiklar har en storlek mindre än 2000Å, dvs. deras optiska transparens. Partiklarna i en mikroemulsion kan vara sfäriska, även om andra strukturer är möjliga, t.ex. flytande kristaller med laminellära, hexagonala eller isotropa symmetrier. I allmänhet innefattar mikroemulsioner droppar eller partiklar, som har en största dimension (t.ex. diameter) mindre än 1500Å, t.ex. typiskt från 100 till 1000Å.

[För ytterligare diskussion av egenskaperna hos mikroemulsioner se, t.ex. Rosof, Progress in Surface and Membrane Science, 12, 405 f.f. Academic press (1975); Friberg, Dispersion Science and Technology, 6 (3), 317 f.f. (1985); och Mueller et al. Pharm. Ind., 50 (3), 370 f.f. (1988)].

Av det föregående förstås att "mikroemulsions-förkoncentraten" enligt uppfinningen är galeniska system, som innefattar en cyklosporin som aktiv ingrediens kapabel att bilda en mikroemulsion, spontant eller i huvudsak spontant,

vid kontakt med enbart vatten.

Farmaceutiska "mikroemulsions-förkoncentrat"-kompositioner innehållande cyklosporiner som aktiv ingrediens är nya. I en aspekt tillhandahåller föreliggande uppfinning följaktligen:

A) En farmaceutisk komposition innehållande en cyklosporin som aktiv ingrediens, vilken komposition är ett "mikroemulsions-förkoncentrat".

(Som uttrycket "farmaceutisk komposition" används här och i de bifogade patentkraven skall förstås kompositioner, i vilka de enskilda komponenterna eller ingredienserna själva är farmaceutiskt godtagbara, t.ex. när oral administrering förutses är godtagbara för oral användning och när topisk administrering förutses är topiskt godtagbara.)

Utöver den aktiva cyklosporiningrediensen innefattar "mikroemulsions-förkoncentrat"-kompositionerna enligt uppfinningen lämpligen:

- 1) en hydrofil fas,
- 2) en lipofil fas, och
- 3) ett ytaktivt medel.

Cyklosporinet uppbärs i den lipofila fasen. Lämpligen tjänstgör både den hydrofila och den lipofila fasen som bärarmedium.

"Mikroemulsions-förkoncentraten" enligt uppfinningen är av en typ som ger o/v (olja-i-vatten) mikroemulsioner. Som man inser kan kompositioner enligt (A) dock innehålla mindre mängder vatten eller i övrigt uppvisa finstrukturegenskaper som är karaktäristiska för mikroemulsioner, t.ex. av typen o/v eller v/o (vatten-i-olja). Som uttrycket "mikroemulsions-förkoncentrat" används här skall det följaktligen förstås som omfattande sådana möjligheter.

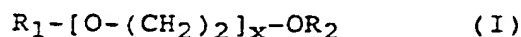
Mikroemulsioner erhållna när "mikroemulsions-förkoncentrat"-kompositionerna enligt uppfinningen kommer i kontakt med vatten eller annat vattenhaltigt medium uppvisar termodynamisk stabilitet, dvs. förblir stabila vid omgivningstemperaturer, t.ex. utan att grumlas eller att det bildas droppar av vanlig emulsionsstorlek eller fällning, under längre tidsperioder. [Det skall givetvis förstås, att ade-

kvata vattenmängder kommer att krävas för att man skall få en mikroemulsion. Även om den övre spädningsgränsen inte är kritisk är det i allmänhet lämpligt med en spädning av 1:1, t.ex. 1:5 viktdelar ("mikroemulsions-förkoncentrat":H₂O) i allmänhet lämplig.] "Mikroemulsions-förkoncentrat"-kompositionerna enligt uppfinningen är företrädesvis kapabla att, vid kontakt med vatten, bilda mikroemulsioner, som förblir stabila vid omgivningstemperaturer, t.ex. påvisat genom avsaknad av optisk observerbar grumling eller fällning under en tid av minst 2h, mera föredraget minst 4h, mest föredraget minst 12 till 24h. Mikroemulsioner som kan erhållas från "mikroemulsions-förkoncentraten" enligt uppfinningen, t.ex. i spädningar enligt uppgifterna ovan, har företrädesvis en medelpartikelstorlek mindre än ca 1500Å, mera föredraget mindre än ca 1000 eller 1100Å, t.ex. ned till ca 150 eller 200Å.

Speciellt föredragna kompositioner i enlighet med föreliggande uppfinning är sådana enligt definitionen under (A), i vilka den hydrofila fasen innefattar:

- 20 1.1 En farmaceutiskt godtagbar C₁₋₅alkyl eller tetrahydrofurfuryl-di- eller partiell eter av en lågmolekylär mono- eller poly-oxi-alkandiol, eller
1.2 1,2-propylenglykol.

Lämpliga komponenter (1.1) är t.ex. di- eller partiella, speciellt partiella, etrar av mono- eller poly-, speciellt mono- eller di-, oxi-alkandioler innefattande från 2 till 12, speciellt 4 kolatomer. Mono- eller poly-oxi-alkandiolkomponenten är företrädesvis rakkedjig. Speciellt lämpliga att använda i enlighet med uppfinningen är di- eller partiella etrar med formeln I



vari R₁ är C₁₋₅alkyl eller tetrahydrofurfuryl,
R₂ är väte, C₁₋₅alkyl eller tetrahydrofurfuryl, och
x är ett heltal från 1 till 6, speciellt från 1 till 4, mera speciellt ca 2.

Speciellt föredragna för användning i enlighet med

upppfinningen är partiella etrar enligt definitionen ovan, t.ex. produkter med formeln I, vari R_2 är väte.

C_{1-5} alkyl-komponenten i ovan definierade etrar kan vara grenad eller rakkedjig, däribland t.ex. metyl-, etyl-, n-propyl-, i-propyl-, n-butyl- och t-butyl-grupper.

Sådana etrar är kända produkter och är kommersiellt tillgängliga eller också kan de framställas analogt med de kända produkterna. Speciellt föredragna produkter med formeln I för användning i samband med föreliggande upppfinning är de som är kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnen Transcutol och Glycofurol.

Transcutol är föreningen dietylenglykol-monoetyleter med formeln I, vari $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = H$ och $x = 2$.

Glycofurol, som även är känt som tetrahydrofurfurylalkohol-polyetylenglykoleter eller α -(tetrahydrofuranyl)- ω -hydroxipoly(oxi-1,2-etandiyl) har formeln I, vari $R_1 =$



CH_2- , $R_2 = H$ och x har ett medelvärde från 1 till 2. Den har en molekylvikt av ca 190; en kp från ca 80-100°C (vid 40N/m²); en densitet av ca 1,070-1,090 g/cm³ (vid 20°C); ett hydroxital på ca 300-400; ett brytningsindex av ca 1,4545 (natrium D-linje, 589 mm) (vid 40°C); och en viskositet av ca 8-18 mN s/m² (vid 20°C). [Jfr. "Handbook of Pharmaceutical Excipients", publicerade av American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Society of Great Britain (1986), sid. 127 och Fiedler, "Lexikon der Hilfstoffe", 3:e upplagan (1989), sid. 577.]

De exakta egenskaperna hos Glycofurol varierar med den relativa renheten. Sålunda innehåller sämre kvaliteter betydande mängder tetrahydrofurfurylalkohol och andra föroreningar. För syftena med föreliggande upppfinning föredras Glycofurol 75, vilket betecknar en produkt som uppfyller ovanstående fysikaliska data och hos vilken den del, som har formeln I ovan vari $x = 1-2$, uppgår till minst 95%.

Användning av komponenter definierade under (1.1) och (1.2) ovan har speciellt befunnits ge kompositioner i enlighet med (A), i vilka den hydrofila fasen är speciellt väl lämpad som cyklosporinbärandemedium, t.ex. där den hydrofila

fasen möjliggör en cyklosporinladdning av kompositionen, som är adekvat för bekväm terapeutisk dosering, exempelvis för oral administrering.

5 Kompositioner i enlighet med (A), som innefattar komponenter enligt definitionen under (1.1) och/eller (1.2) som hydrofil fas, kan givetvis dessutom inbegripa en eller flera ytterligare ingredienser som hydrofil faskomponent. Det är dock föredraget, att eventuella ytterligare komponenter innefattar material, i vilka den aktiva cyklosporiningredien-
10 sen är tillräckligt löslig, så att den hydrofila fasens effektivitet som cyklosporinbärarmedium inte försämras väsentligt. Exempel på möjliga ytterligare hydrofila faskomponenter är lägre (t.ex. C₁₋₅)alkanoler, speciellt etanol.

Även om användning av alkanoler, t.ex. etanol, som
15 hydrofil faskomponent omfattas av föreliggande uppfinning är detta av tidigare diskuterade skäl i allmänhet mindre föredraget. Kompositioner enligt definitionen under (A) är företrädesvis icke-alkoholbaserade, dvs. inte innehåller någon alkanol som övervägande hydrofil faskomponent. Lämpligen
20 innefattar den hydrofila fasen mindre än 50 vikt-%, mera föredraget mindre än 25 vikt-%, mest föredraget mindre än 10 vikt-% alkanolkomponenter. Mest föredraget är att den hydrofila fasen är fri från eller i huvudsak fri från alkanolkomponenter, dvs. innefattar mindre än 5%, företrädesvis mindre
25 än 2%, t.ex. från 0 till 1% alkanolkomponenter. Med "alkanol" menas speciellt C₁₋₅alkanoler, särskilt etanol.

I en speciellt föredragen utföringsform består eller väsentligen består den hydrofila fasen i kompositioner definierade under (A) av komponenter definierade under (1.1)
30 eller (1.2) ovan, speciellt Transcutol, Glycofurol och/eller 1,2-propylenglykol. Mest lämpligt är att de består av eller väsentligen består av endera komponenterna (1.1) eller komponenten (1.2).

Kompositioner i enlighet med (A), som innefattar en
35 komponent (1.1), speciellt Glycofurol, är av speciellt intresse genom att de är väl avpassade för presentation i form av mjukgelatinkapsling. Sådana kompositioner har, i enlighet med uppfinningen, även befunnits uppvisa överraskande för-

delaktig stabilitet, t.ex. som påvisats vid långtidsstabilitetstester vid normala och förhöjda temperaturer. Sådana kompositioner är sålunda speciellt väl lämpade för att möta de svårigheter, som vanligtvis uppstår vid transport och lagring av läkemedelsprodukter, inklusive långtidslagring hos användaren, t.ex. på sjukhus, kliniker och liknande faciliteter.

Kompositioner definierade under (A) innefattar dessutom en lipofil fas (2).

Lämpliga komponenter för användning som lipofil fas inbegriper varje farmaceutiskt godtagbart lösningsmedel, som är icke-blandbart med den utvalda hydrofila fasen, t.ex. enligt definitionen under (1.1) eller (1.2). Det är lämpligt att sådana lösningsmedel saknar eller väsentligen saknar funktion som ytaktivt medel. Speciellt lämpliga komponenter för användning som lipofila faskomponenter (2) är t.ex.:

Fettsyratriglycerider, företrädesvis fettsyratriglycerider med medellång kedja. Speciellt lämpliga är neutrala oljor, t.ex. neutrala växtoljor, speciellt fraktionerade kokosoljor, t.ex. de som är kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnet Miglyol (jfr. Fiedler, loc. cit., sid. 808-809), däribland produkterna:

Miglyol 810: en fraktionerad kokosolja innefattande kapryl-kaprinsyratriglycerider och med en molekylvikt av ca 520. Fettsyrasammansättning = C_6 max. 2%, C_8 ca 65-75%, C_{10} ca 25-35%, C_{12} max. 2%; syratat = ca 0,1; förtvålningstal = ca 340-360; jodtal = max. 1;

Miglyol 812: en fraktionerad kokosolja innefattande kapryl-kaprinsyratriglycerider och med en molekylvikt = ca 520. Fettsyrasammansättning = C_6 max. ca 3%, C_8 ca 50-65%, C_{10} ca 30-45%, C_{12} max. 5%; syratat = ca 0,1; förtvålningstal = ca 330-345; jodtal = max. 1;

Miglyol 818: en kapryl-kaprin-linolesyratriglycerid med en molekylvikt = ca 510. Fettsyrasammansättning = C_6 max. 3%, C_8 ca 45-60%, C_{10} ca 25-40%, C_{12} ca 2-5%, $C_{18:2}$ ca 4-6%; syratat = max. 0,2%; förtvålningstal = ca 315-335; jodtal = max. 10; och

Captex 355⁽¹⁾ en kapryl-kaprinsyratriglycerid. Fett-

syrahalt = kapronsyra ca 2%, kaprylsyra ca 55%, kaprinsyra ca 42%. Syratal = max. 0,1; förtvålningstal = ca 325-340; jodtal = max. 0,4.

5 Lämpliga är också kapryl-kaprinsyratriglycerider som är kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnet Myritol (jfr. Fiedler loc. cit., sid. 834), däribland produkten Myritol 813, som har ett syratal = max. 1, ett förtvålningstal = ca 340-350 och ett jodtal = ca 0,5.

10 Andra lämpliga produkter i denna klass är Capmul MCT⁽¹⁾, Captex 300⁽¹⁾ och Captex 800⁽¹⁾, Neobee M5⁽²⁾ och Mazol 1400⁽³⁾.

15 [(¹) = Capital City Products, P.O. Box 569, Columbus, OH, USA. (²) = Stepan, PVO Dept., 100 West Hunter Ave., Maywood, NJ 07607, USA. (³) = Mazer Chemicals, 3938 Porett Drive, Gurnee, IL, USA).]

Produkten Miglyol 812 är speciellt föredragen som lipofil faskomponent.

20 Kompositionerna enligt uppfinningen med definitionen under (A) innefattar vidare ett farmaceutiskt godtagbart ytaktivt medel (3). Den ytaktiva komponenten kan innefatta (3.1.) hydrofila eller (3.2.) lipofila ytaktiva medel eller blandningar därav. Speciellt föredragna är nonjoniska hydrofila och nonjoniska lipofila ytaktiva medel. Exempel på 25 lämpliga hydrofila ytaktiva medel för användning som ytaktiva komponenter är t.ex.:

3.1.1. Reaktionsprodukter av naturliga eller hydrerade vegetabiliska oljor och etylenglykol, dvs. polyetylenglykolerade naturliga eller hydrerade vegetabiliska oljor, exempelvis polyoxietylenglykolerade 30 naturliga eller hydrerade ricinoljor. Sådana produkter kan erhållas på känt sätt, t.ex. genom reaktion mellan en naturlig eller hydrerad ricinolja eller fraktioner därav och etylenoxid, t.ex. i ett molförhållande från ca 1:35 till ca 1:60, eventuellt med avlägsnande av fria polyetylenglykolkomponenter från produkten, t.ex. i enlighet med de 35 metoder som beskrivs i västtyska utläggningsskrifterna 1.182.388 och 1.518.819. Speciellt lämpliga

är de olika tensider, som är tillgängliga under varunamnet Cremophor. Speciellt lämpliga är produkterna Cremophor RH 40, som har ett förtvålningstal ca 50-60, ett syratal mindre än = 1, ett jodtal mindre än = 1, en vattenhalt (Fischer) mindre än = 2%, ett n_D^{60} = ca 1,453-1,457 och ett HLB = 14-16; Cremophor RH60 som har ett förtvålningstal = ca 40-50, ett syratal mindre än = 1, ett jodtal mindre än = 1, en vattenhalt (Fischer) = ca 4,5-5,5%, ett n_D^{25} = ca 1,453-1,457 och ett HLB = ca 15-17; och Cremophor EL som har en molekylvikt (enligt ångosmometri) = ca 1630, ett förtvålningstal = ca 65-70, ett syratal = ca 2, ett jodtal = ca 28-32 och ett n_D^{25} = ca 1,471 (jfr. Fiedler loc. cit., sid. 326-327). Lämpliga för användning i denna kategori är även de olika tensider, som är tillgängliga under varunamnet Nikkol, t.ex. Nikkol HCO-60. Denna produkt Nikkol HCO-60 är en reaktionsprodukt av hydrerad ricinolja och etylenoxid som har följande egenskaper: Syratal = ca 0,3; förtvålningstal = ca 47,4; hydroxital = ca 42,5; pH (5%) = ca 4,6; färg APHA = 40; smp. = 36,0°C; fryspunkt = ca 32,4°C; H₂O-halt (% KF) = ca 0,03;

3.1.2. Polyoxietylen-sorbitan-fettsyraestrar t.ex. mono- och trilauryl-, palmityl-, stearyl- och oleylest-
rar, exempelvis av den typ som är känd och kommer-
siellt tillgänglig under varunamnet Tween (jfr. Fiedler, loc. cit., sid. 1300-1304, däribland produkterna Tween

20[polyoxietylen(20)sorbitanmonolaurat],
40[polyoxietylen(20)sorbitanmonopalmitat],
60[polyoxietylen(20)sorbitanmonostearat],
80[polyoxietylen(20)sorbitanmonocleat],
65[polyoxietylen(20)sorbitantristearat],
85[polyoxietylen(20)sorbitantrioleat],
21[polyoxietylen(4)sorbitanmonolaurat],
61[polyoxietylen(4)sorbitanmonostearat], och

81[polyoxietylen(5)sorbitanmonooleat].

Speciellt föredragna produkter ur denna klass för användning i kompositionerna enligt uppfinningen är de ovanstående produkterna Tween 40 och Tween 80;

- 5 3.1.3. Polyoxietylen-fettsyraestrar, exempelvis polyoxietylenstearinsyraestrar av den typ som är känd och kommersiellt tillgänglig under varunamnet Myrj (jfr. Fiedler, loc. cit., sid. 834) liksom polyoxietylen-fettsyraestrar kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnet Cetiol HE. (jfr. Fiedler, loc. cit., sid. 284); en speciellt föredragen produkt i denna klass för användning i kompositionerna enligt uppfinningen är produkten Myrj 52, som har ett $D^{25} = \text{ca } 1,1$, en $\text{smp} = \text{ca } 40-44^{\circ}\text{C}$, ett $\text{HLB} = \text{ca } 16,9$, ett $\text{syratal} = \text{ca } 0-1$ och ett förtvålningstal = ca 25-35;
- 10
- 15
- 3.1.4. Polyoxietylen-polyoxipropylen-sampolymerer, t.ex. av den typ som är känd och kommersiellt tillgänglig under varunamnen Pluronic och Emkalyx (jfr. Fiedler, loc. cit., sid. 956-958). En speciellt föredragen produkt i denna klass för användning i kompositionerna enligt uppfinningen är produkten Pluronic F68;
- 20
- 3.1.5. Polyoxietylen-polyoxipropylen-blocksampolymerer, t.ex. av den typ som är känd och kommersiellt tillgänglig under varunamnet Poloxamer (jfr. Fiedler, loc. cit., sid. 959). En speciellt lämplig produkt i denna klass för användning i kompositionerna enligt uppfinningen är produkten Poloxamer 188;
- 25
- 30
- 3.1.6. Dioktylsuccinat, dioktylnatriumsulfosuccinat, di-[2-etylhexyl]-succinat eller natriumlaurylsulfat;

- 3.1.7. Fosfolipider, speciellt lecitiner (jfr. Fiedler, loc. cit., sid. 731-733). Lecitiner lämpliga för användning i kompositionerna enligt uppfinningen inbegriper speciellt sojabönlecitiner;
- 5 3.1.8. Propylenglykol mono- och di-fettsyraestrar såsom propylenglykol-dikaprylat, propylenglykol-dilaurat, propylenglykol-hydroxistearat, propylenglykol-isostearat, propylenglykol-laurat, propylenglykol-ricinoleat, propylenglykol-stearat o.s.v. (jfr. 10 Fiedler, loc. cit., sid. 1013 ff). Speciellt föredragen är en propylenglykol-kapryl-kaprinsyradierster känd och kommersiellt tillgänglig under varunamnet Miglyol 840 (jfr. Fiedler, loc. cit. 15 sid. 809). Miglyol 840 har en fettsyrahalt = C₆ max. ca 3%, C₈ ca 65-80%, C₁₀ ca 15-30%, C₁₂ max. 3%. Syrataltal = max. 0,1, förtvålningstal = ca 320-340, jodtal = max 1; och
- 3.1.9. Gallsyrasalter, t.ex. alkalimetallsalter, exempelvis natriumtaurokolat.
- 20 Exempel på lämpliga lipofila ytaktiva medel för användning som ytaktiv komponent är t.ex.:
- 3.2.1. Trans-förestringsprodukter av triglycerider av naturliga vegetabiliska oljor och polyetylenglykoler. Sådana transferestringsprodukter är kända inom 25 tekniken och kan erhållas t.ex. enligt de generella procedurer, som beskrivs i US-A-3,288,824. De inbegriper trans-förestringsprodukter av olika naturliga (t.ex. ej hydrerade) vegetabiliska oljor, exempelvis majsolja, fröolja, mandelolja, jord- 30 nötolja, olivolja och palmolja och blandningar därav med polyetylenglykoler, speciellt polyetylenglykoler som har en medelmolekylvikt från 200 till 800. Föredragna är produkter erhållna genom trans-förestring av 2 moldelar av en triglycerid av 35 naturlig vegetabilisk olja med en moldel poly-

5 etylenglykol, t.ex. med en medelmolekylvikt från
200 till 800. Olika former av trans-förestringspro-
dukter av den definierade klassen är kända och
kommersiellt tillgängliga under varunamnet Labrafil
[se Fiedler loc. cit. sid. 707]. Speciellt använd-
bara som komponenter i kompositionerna enligt
uppfinningen är produkterna Labrafil M 1944 CS, en
trans-förestringsprodukt av fröolja och polyetylen-
glykol, som har ett syratal = ca 2, ett förtvål-
ningstal = ca 145-175 och ett jodtal = ca 60-90;
10 och Labrafil M 2130 CS, en trans-förestringsprodukt
av en C₁₂-C₁₈-glycerid och polyetylenglykol, som
har en smältpunkt = ca 35-40°C, ett syratal mindre
än =<2, ett förtvålningstal = ca 185-200 och ett
15 jodtal =<3;

3.2.2. Mono-, di- och mono/di-glycerider, speciellt för-
estningsprodukter av kapryl- eller kaprinsyra med
glycerol. Föredragna produkter i denna klass är
t.ex. de som omfattar eller huvudsakligen eller
20 väsentligen består av kapryl-/kaprin-syra-mono- och
diglycerider t.ex. som är kommersiellt tillgängliga
under varunamnet Imwitor (jfr. loc. cit. sid. 645).
En speciellt lämplig produkt i denna klass för
användning i kompositionerna enligt uppfinningen är
25 produkten Imwitor 742, som är förestringsprodukten
av en blandning av ca 60 ppv kaprylsyra och ca 40
ppv kaprinsyra med glycerol. Imwitor 742 är typiskt
en gulaktig kristallin massa, flytande vid ca 26°C;
syratal = max. 2; jodtal = max. 1; förtvålningstal
30 = ca 235-275; % monoglycerider = ca 40-50%; fri
glycerol = max. 2%; smp = ca 24-26°C; ej förtvål-
ningsbara delar = 0,3% max.; peroxidtal = max. 1;

3.2.3. Sorbitanfettsyraestrar, t.ex. av den typ som är
känd och kommersiellt tillgänglig under varunamnet
Span, exempelvis innefattande sorbitanmonolauryl-,
35 -monopalmityl-, -monostearyl-, -tristearyl-, -mono-

oleyl- och -trioleylestrar (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 1139-1140);

- 3.2.4. Pentaerytritol-fettsyraestrar och polyalkylenglykoletrar, exempelvis pentaerytrit-dioleat, -distearat, -monolaurat, -polyglykoleter och -monostearat liksom pentaerytrit-fettsyraestrar (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 923-924);
- 3.2.5. Monoglycerider, t.ex. glycerolmonooleat, glycerolmonopalmitat och glycerolmonostearat, exempelvis sådana som är kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnen Myvatex, Myvaplex och Myverol (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 836), och acetylerade monoglycerider, t.ex. mono- och di-acetylerade monoglycerider, exempelvis de som är kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnet Myvacet (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 835);
- 3.2.6. Glyceroltriacetat eller (1,2,3)-triacetin (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 952); och
- 3.2.7. Steroler och derivat därav, exempelvis kolesteroler och derivat därav, särskilt fytosteroler, t.ex. produkter innefattande sitosterol, kampesterol eller stigmasterol och etylenoxidaddukter därav, exempelvis sojasteroler och derivat därav t.ex. sådana som är kända under varunamnet Generol (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 554 och 555), speciellt produkterna Generol 122, 122 E5, 122 E10 och 122 E25.

Kompositioner enligt definitionen under (A) ovan inbegriper system innefattande ett enda ytaktivt medel eller blandningar av ytaktiva medel, exempelvis blandningar innefattande ett första ytaktivt medel och ett eller flera samytaktiva medel. Kombinationer av ytaktivt medel och samytaktivt medel kan väljas bland t.ex. de typer av ytaktiva

medel, som anges under (3.1.1.) till (3.2.7.) ovan.

När den hydrofila fasen innefattar en dieter eller partiell eter enligt definitionen under (1.1) ovan, speciellt Transcutol eller Glycofurol, är det i allmänhet tillräckligt att använda ett enda ytaktivt medel, även om sam-ytaktiva medel kan tillsättas om så önskas, t.ex. för att ytterligare förbättra stabilitetsegenskaperna. När 1,2-propylenglykol används som enda eller huvudsaklig hydrofil faskomponent är det i allmänhet nödvändigt att använda åtminstone två ytaktiva medel, dvs. ett ytaktivt medel och ett sam-ytaktivt medel. Kompositioner enligt definitionen under (A), vilka innefattar 1,2-propylenglykol som hydrofil fas, omfattar sålunda lämpligen både ett ytaktivt medel och ett sam-ytaktivt medel.

Ytaktiva medel definierade under (3.1.1.), (3.1.3.), (3.1.7), (3.2.2.) och (3.2.5.) ovan är av speciellt intresse för användning i kompositioner enligt definitionen under (A). Speciellt lämpliga kombinationer av ytaktivt medel/sam-ytaktivt medel är kombinationer av hydrofila/lipofila ytaktiva medel, t.ex. kombinationer av ytaktiva medel enligt (3.1.1.) med ytaktiva medel enligt (3.2.5.).

När det ytaktiva medlet innefattar ett verksamt lösningsmedel för den aktiva cyklosporiningrediensen, såsom är fallet med t.ex. ytaktiva medel eller blandningar av ytaktiva medel under (3.1.1.) till (3.2.7.) ovan, kan det ingå i kompositioner enligt definitionen under (A) inte bara som ytaktivt medel, utan i överskott som en ytterligare bärar- eller samlösningsmedelsfas, dvs. som del av den hydrofila eller lipofila fasen.

Kompositioner enligt (A) ovan kan även innefatta:

4. Ett förtjockningsmedel.

Lämpliga förtjockningsmedel kan vara de som är kända och använda inom tekniken, däribland t.ex. farmaceutiskt godtagbara polymermaterial och oorganiska förtjockningsmedel, exempelvis av följande typer:

4.1. Polyakrylat- och polyakrylat-sampolymerhartser, exempel-

- vis polyakrylsyra- och polyakrylsyra/metakrylsyra-hartser t.ex. sådana som är kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnet Carbopol (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 254-256), särskilt produkterna Carbopol 934, 940 och 941, samt Eudragit (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 486-487), speciellt produkterna Eudragit E, L, S, RL och RS, särskilt produkterna Eudragit E, L och S;
- 5
- 4.2. Cellulosa och cellulosaderivat innefattande: alkylcellulosa, exempelvis metyl-, etyl- och propylcellulosa; hydroxialkylcellulosa, t.ex. hydroxipropylcellulosa och hydroxipropylalkyl-cellulosa såsom hydroxipropyl-metylcellulosa; acetylerad cellulosa, t.ex. cellulosaacetater, cellulosaacetatftallater, cellulosaacetatsuccinater och hydroxipropylmetyl-cellulosaftallater; och salter därav såsom natriumkarboximetylcellulosa. Exempel på sådana produkter lämpliga för användning i enlighet med föreliggande uppfinning är de som är kända och kommersiellt tillgängliga, t.ex. under varunamnen Klucel och Methocel (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 688 och 790), speciellt produkterna Klucel LF, MF, GF och HF och Methocel K 100, K 15M, K 100M, E 5M, E 15, E 15M och E 100M;
- 10
- 15
- 20
- 4.3. Polyvinylpyrrolidoner, däribland exempelvis poly-N-vinylpyrrolidoner och vinylpyrrolidonsampolymerer såsom vinylpyrrolidon-vinylacetat-sampolymerer. Exempel på sådana föreningar lämpliga att använda enligt föreliggande uppfinning är de som är kända och kommersiellt tillgängliga, t.ex. under varunamnet Kollidon (eller, i USA, Povidone) (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 696-696), särskilt produkterna Kollidon 30 och 90;
- 25
- 30
- 4.4. Polyvinylhartser, däribland t.ex. polyvinylacetater och -alkoholer, liksom andra polymermaterial inklusive dragantgummi, gummi arabicum, algenater, exempelvis alginsyra och salter därav, t.ex. natriumalginater;

4.5. Oorganiska förtjockningsmedel såsom atapulgitt, bentonit och silikater, inklusive hydrofila kiseldioxidprodukter, t.ex. alkylerade (exempelvis metylerade) silikageler, speciellt kolloidala kiseldioxidprodukter som är kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnet Aerosil [jfr. Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. sid. 253-256], särskilt produkterna Aerosil 130, 200, 300, 380, O, OX 50, TT 600, MOX 80, MOX 170, LK 84 och den metylerade produkten Aerosil R 972.

10 I fallet med kompositioner enligt (A), som är avsedda för oral administrering, kan sådana förtjockningsmedel ingå t.ex. för att åstadkomma fördröjt frigörande. När oral administrering avses är det dock i allmänhet inte nödvändigt och i allmänhet mindre föredraget att använda förtjocknings-
15 medel enligt ovan. När t.ex. topisk applicering förutses är det å andra sidan lämpligt att använda förtjockningsmedel.

I kompositioner enligt (A) ovan kan också ingå en eller flera ytterligare ingredienser, speciellt spädningsmedel, antioxidanter [t.ex. askorbylpalmitat, butylhydroxianisol
20 (BHA), butylhydroxitoluen (BHT) och tokoferoler, t.ex. α -tokoferol (vitamin E)], aromämnen etc. Det är särskilt fördelaktigt att använda en antioxidant, speciellt en tokoferol.

Även om det, speciellt när oral administrering avses, förutses att kompositioner enligt uppfinningen enligt definitionen under (A) bör omfatta slutdoseringsformer för administreringen som sådan, tillhandahåller föreliggande uppfinning även farmaceutiska kompositioner, som innehåller en cyklosporin som aktiv ingrediens och som själva är mikroemulsioner. När oral administrering tillämpas kan man sålunda
30 använda mikroemulsioner erhållna genom t.ex. spädning av ett "mikroemulsions-förkoncentrat" enligt definitionen under (A) med vatten eller annat vattenhaltigt medium som drickbara beredningar. När topisk applicering förutses innefattar kompositioner innehållande ett hydrokoloidförtjockningsmedel,
35 t.ex. som anges under (4.2.) eller (4.4.) ovan lämpligen även vatten, sålunda bildande en vattenhaltig mikroemulsion i form av gel, pasta, kräm eller liknande. Sådana kompositioner är

också nya. Enligt en ytterligare aspekt tillhandahåller föreliggande uppfinning:

B) En farmaceutisk komposition, som är en mikroemulsion och innehåller en cyklosporin som aktiv ingrediens.

5 Kompositioner enligt definitionen under (B) kan innehålla godtyckliga av komponenterna (1) till (3) enligt beskrivningen ovan i samband med kompositioner definierade under (A) och vatten. Kompositioner (B) är o/w-mikroemulsioner. De uppvisar företrädesvis stabilitetsegenskaper i
10 överensstämmelse med de som beskrivits i samband med mikroemulsioner erhållbara från kompositioner definierade under (A).

I enlighet med föreliggande uppfinning har det vidare befunnits, att användning av dietrar eller partiella etrar
15 enligt definitionen under (1.1.) som bärarmedia helt generellt är fördelaktig för framställning av farmaceutiska kompositioner innehållande cyklosporiner och inte bara i samband med framställning av "mikroemulsions-förkoncentrat" och mikroemulsionsberedningar enligt ovanstående beskrivning.
20 Användningen av sådana etrar som komponenter i andra orala och, speciellt, topiska doseringssystem har överraskande visat sig övervinna svårigheter, som tidigare påträffats inom tekniken enligt vad som beskrivits ovan. Sådana kompositioner är också nya. Följaktligen tillhandahåller föreliggande
25 uppfinning i ännu en utföringsform:

C) En farmaceutisk komposition innehållande en cyklosporin som aktiv ingrediens, tillsammans med en farmaceutiskt godtagbar C₁₋₅-alkyl- eller tetrahydrofurfuryl-dieter eller -partiell eter av en lågmolekylär mono- eller
30 polyoxialkandiol.

Föredragna eterkomponenter för användning i kompositioner enligt definitionen under (C) ovan är de som beskrivits tidigare i anslutning till (1.1.), varvid produkterna Transcutol och Glycofurol är speciellt föredragna. Komposi-

tioner enligt (C) innehåller lämpligen en eller flera ytterligare ingredienser, t.ex. ytaktiva medel, sam-lösningsmedel eller förtjockningsmedel.

5 Kompositioner enligt definitionen under (C) innehåller speciellt lämpligen också ett farmaceutiskt godtagbart, hydrofilt ytaktivt medel, speciellt ett non-joniskt hydrofilt ytaktivt medel. Lämpliga hydrofila ytaktiva medel är godtyckliga av de som tidigare beskrivits under (3.1.1.) till (3.1.9.).

10 Kompositioner enligt definitionen under (C) innefattar lämpligen även ett farmaceutiskt godtagbart lipofilt ytaktivt medel, antingen som ett ytaktivt medel eller som ett sam-lösningsmedel, eller ett farmaceutiskt godtagbart sam-lösningsmedel. Lämpliga sam-lösningsmedel/lipofila ytaktiva
15 medel är godtyckliga av dem som tidigare beskrivits under (2) och (3.2.1.) till (3.2.7.).

Kompositioner i enlighet med (C) inbegriper andra former än som definierats under (A) och (B), exempelvis lösningar, suspensioner, dispersioner, vanliga emulsioner och liknande.
20 Speciellt bildar kompositioner enligt (C), som dessutom innefattar ett ytaktivt medel eller både ett ytaktivt medel och ett sam-lösningsmedel, exempelvis emulsionsförkoncentrat (dvs. kompositioner som vid kontakt med vatten bildar vanliga emulsioner - i motsatts till mikroemulsioner - av typen o/v
25 eller v/o) och vanliga emulsioner av både den hydrofila/lipofila typen och den lipofila/hydrofila typen. I fallet med t.ex. drickbara beredningar eller beredningar för topisk applicering innefattar de speciellt även vattenhaltiga emulsioner av typen o/v eller v/o. I allmänhet är förkoncentrat
30 som ger o/v-emulsioner och o/v-emulsioner som sådana föredragna, särskilt när oral administrering avses.

Kompositioner enligt definitionen under (C) kan vidare innefatta något farmaceutiskt godtagbart förtjockningsmedel, varvid lämpliga förtjockningsmedel är godtyckliga av de som
35 tidigare beskrivits under (4.1.) till (4.5.).

Kompositioner i enlighet med (C) kan vidare innefatta ytterligare tillsatser, exempelvis konserveringsmedel och aromämnen etc., såsom tidigare beskrivits i samband med

kompositionerna (A). Speciellt innefattar de företrädesvis också någon antioxidant, t.ex. någon av de speciella antioxidanter, som tidigare beskrivits i samband med kompositionerna (A).

5 Av speciellt intresse i enlighet med föreliggande uppfinning är:

D) Kompositioner enligt definitionen under (C), vilka dessutom innefattar: (5) en fettsyrasackaridmonoester.

10 Kompositioner enligt definitionen under (D) innefattar i allmänhet cyklosporinen i ett bärarmedium innefattande komponenter (1.1.), t.ex. Glycofurol eller Transcutol, och komponent (5). Var och en av cyklosporinen och komponent (5) föreligger vanligtvis i kompositioner enligt (D) i molekylär dispersion eller lösning, inklusive fast lösning när så är
15 lämpligt. Komponenten (5) verkar i allmänhet i kompositioner enligt (D) som lösningsförmidlare för cyklosporinen. Kompositioner enligt (D) har den speciella fördelen att undanröja stabilitetssvårigheter och därmed besläktade svårigheter, som annars är förknippade med komponenterna (5) på
20 grund av deras inneboende starkt hygrokopiska egenskaper.

Föredragna komponenter (5) för användning i kompositioner enligt (D) är vattenlösliga fettsyrasackaridmonoestrar, t.ex. fettsyramonoestrar av sackarider, som har en löslighet i vatten på minst 3,3% vid omgivningstemperatur, t.ex. vid ca
25 20°C, dvs. är lösliga i vatten vid omgivningstemperatur i en mängd av åtminstone 1 g monoester per 30 ml vatten.

Fettsyradelen i komponenterna (5) kan omfatta mättade eller omättade fettsyror eller blandningar därav. Speciellt lämpliga komponenter (5) är C₆₋₁₈-fettsyrasackaridmonoestrar, särskilt vattenlösliga C₆₋₁₈-fettsyrasackaridmonoestrar.
30 Speciellt lämpliga komponenter (5) är sackaridmonoestrar av kapron (C₆)-, kapryl (C₈)-, kaprin (C₁₀)-, laurin (C₁₂)-, myristin (C₁₄)-, palmitin (C₁₆)-, olein (C₁₈)-, ricinolje (C₁₈)- och 12-hydroxistearin (C₁₈)-syra-, särskilt laurinsyrasackaridmonoestrar.
35

Sackariddelen i komponenten (5) kan omfatta godtycklig

lämplig sockerrest, t.ex. mono-, di- eller trisackaridrest. Sackariddelen omfattar lämpligen en di- eller trisackaridrest. Föredragna komponenter (5) innefattar C₆₋₁₄-fettsyra-disackarid-monoestrar och C₈₋₁₈-fettsyra-trisackarid-monoestrar. Speciellt lämpliga sackariddelar är sackaros- och raffinoser.

Speciellt lämpliga komponenter (5) är sålunda: sackaros-monokaproat, sackarosmonolaurat, sackarosmonomyristat, sackarosmonooleat, sackarosmonoricinoleat, raffinomonokaproat, raffinomonolaurat, raffinomonomyristat, raffinomonopalmitat och raffinomonooleat. Mest föredragna komponenter (5) är raffinomonolaurat och, speciellt, sackarosmonolaurat.

Komponenterna (5) har lämpligen en hydrofil-lipofil balans (HLB) på minst 10.

Komponenterna (5) har lämpligen en esterrestrenhet på minst 80%, mera föredraget minst 90%, mest föredraget minst 95%. Komponenterna (5) har lämpligen en smältpunkt från ca 15 till ca 60°C, mera föredraget från ca 25 till ca 50°C.

Kompositioner enligt (D) kan vidare innehålla ytterligare ingredienser, t.ex. som beskrivits ovan i samband med kompositionerna (C).

Speciellt kan de innehålla en komponent med förmåga att modifiera kompositionens frisättningssegenskaper vad gäller cyklosporinen, exempelvis förtjockningsmedel, t.ex. sådana som tidigare beskrivits under (4.1.) till (4.5.).

Kompositioner enligt (D) innefattar speciellt lämpligen också en eller flera antioxidanter, t.ex. såsom tidigare angivits i samband med kompositionerna (A).

Kompositioner enligt (D) innefattar också lämpligen en eller flera stabilisatorer eller buffrande medel, speciellt för att förhindra hydrolys av komponenten (5) under bearbetning eller vid lagring. Sådana stabilisatorer kan innefatta flera stabilisatorer såsom citronsyra, ättiksyra, vinsyra eller fumarsyra, liksom basiska stabilisatorer såsom kaliumvätefosfat.

Sådana stabilisatorer eller buffertmedel tillsätts lämpligen i en mängd tillräcklig för att uppnå eller hålla ett pH i intervallet från ca 3 till 8, mera föredraget ca 5

till 6, varvid kompositioner enligt (D), som har ett pH i ovan angivna intervall, i allmänhet är att föredra.

Kompositioner enligt (D) innefattar företrädesvis speciellt också ett polyoxialkylenfritt hydrofilt ytaktivt medel, t.ex. såsom anges under (3.1.6.) eller (3.1.7.) ovan.

Kompositioner enligt föreliggande uppfinning kan användas för administrering på godtyckligt lämpligt sätt, t.ex. oralt och exempelvis i dosenhetsform, exempelvis i form av inkapsling i hård- eller mjukgelatinkapslar, parenteralt eller topiskt, exempelvis för applicering på huden, t.ex. i form av en kräm, pasta, lotion, gel, salva, (gröt)omslag, kataplasma, plåster, hudlapp eller liknande, eller för oftalmisk applicering, exempelvis i form av ögondroppar, ögonlotion eller ögongel. Lättflytande former, exempelvis lösningar och mikroemulsioner, kan också användas för t.ex. intralesional injektion för behandling av psoriasis, eller administreras rektalt, t.ex. som lavemang eller klyσμα för behandling av inflammatoriska tarmsjukdomar eller Crohns sjukdom. Kompositioner enligt uppfinningen är dock primärt avsedda för oral eller topisk applicering, speciellt för applicering på huden.

De relativa proportionerna av ingredienserna i kompositionerna enligt uppfinningen kan givietvis variera inom vida gränser beroende på den speciella kompositionstyp som används, t.ex. om den är ett "mikroemulsions-förkoncentrat", en mikroemulsion, en vanlig emulsion, lösning och så vidare. De relativa proportionerna kommer också att variera beroende på den speciella funktionen hos ingredienserna i kompositionen, t.ex. i fallet med en ytaktiv komponent i ett "mikroemulsions-förkoncentrat" beroende på om den används enbart som ytaktivt medel eller både som ytaktivt medel och sam-lös-ningsmedel. De relativa proportionerna kommer också att variera beroende på de speciellt använda ingredienserna och de önskade fysikaliska egenskaperna hos kompositionsprodukten, t.ex. i fallet med en komposition för topisk användning beroende på om denna skall vara en friflytande vätska eller en pasta. Det ligger generellt inom fackmannens på området förmåga att fastställa användbara proportioner i det speciell-

la fallet. Alla angivna proportioner och relativa viktintervall, som beskrivs nedan, skall följaktligen förstås som endast en indikation på föredragna eller individuellt patenterbara uppgifter och får inte ses som någon begränsning av
5 uppfinning i dess vidaste aspekt.

Mängden cyklosporin i kompositioner enligt uppfinningen kommer givetvis att variera beroende på exempelvis den avsedda administreringsvägen och på i vilken mån andra komponenter ingår, speciellt komponenterna (2) till (5) enligt
10 beskrivningen ovan. I allmänhet föreligger dock cyklosporinen i en mängd i intervallet från 0,05, speciellt ca 0,1, till ca 35 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt.

Komponenten (1) ingår lämpligen i kompositionerna enligt uppfinningen i en mängd från ca 0,5 till ca 90 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt. I fallet med kompositioner enligt uppfinningen, som innehåller en komponent (1.1.) (t.ex. Glycofurol eller Transcutol), ingår komponenten (1.1.) i allmänhet i en mängd från ca 1 till ca 90 vikt-%, vanligare från ca 5 eller 10 till ca 70 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt. I fallet med kompositioner enligt (A) eller (B) ovan, som innehåller en komponent (1.2.) ingår komponenten (1.2.) i allmänhet i en mängd från ca 2 till ca 50 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt. I fallet med kompositioner enligt uppfinningen, som innehåller en komponent
20 (2) eller (3) ingår var och en av dessa i allmänhet i en mängd från ca 0,5 till ca 90 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt. I en speciellt föredragen aspekt hänför sig föreliggande uppfinning till:

E) Kompositioner enligt definitionen under (A) eller (C)
30 ovan för oral administrering, t.ex. i form lämplig eller bekväm för oral administrering.

För kompositioner enligt definitionen under (A) till (C) avsedda för icke-topisk administrering och, speciellt, för orala doseringsformer (E):

35 a) ingår cyklosporinen i allmänhet i en mängd från ca 1

- 5 eller 2 till ca 30 vikt-%, lämpligen från ca 4 till ca 25 vikt-% baserat på kompositionens totalvikt. Mera lämpligt är att cyklosporinen ingår i en mängd från ca 5 till ca 25, speciellt till ca 20 vikt-%, t.ex. från ca 5 till 15 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt;
- 10 b) När komponent (1.1) finns närvarande ingår den i allmänhet i en mängd från ca 15 till ca 85 vikt-%, lämpligen från ca 20 till ca 80 vikt-%, mera lämpligt från ca 25 till ca 70 vikt-%, t.ex. från ca 30 till ca 50 eller 60 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt;
- 15 c) När komponent (1.1.) ingår är förhållandet mellan cyklosporin och komponenten (1.1.) i allmänhet ca 1:0,75 till 20, lämpligen ca 1:1 till 15, mera lämpligt ca 1:1 till 5, t.ex. ca 1:1 eller 1:1,5 till 4 viktdelar. [cyklosporin: (1.1.)];
- d) När komponent (1.2.) finns närvarande ingår den i allmänhet i en mängd från ca 3 till ca 45 vikt-%, lämpligen ca 5 till ca 30 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt;
- 20 e) När komponenten (1.2.) ingår är förhållandet mellan cyklosporin och komponent (1.2.) i allmänhet ca 1:0,1 till 20, lämpligen ca 1:0,2 till 10 viktdelar. Mera lämpligt är att de ingår i ett förhållande av ca 1:0,3 till 6, t.ex. ca 1:0,5 till 3 viktdelar [cyklosporin: (1.1)].
- 25 f) När komponent (2) ingår föreligger den i allmänhet i en mängd upp till ca 45 vikt-%, lämpligen upp till ca 40 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt. Mera lämpligt är att komponenten (2) föreligger i en mängd från ca 2 till ca 45 vikt-%, än lämpligare från ca 3 till ca 35, lämpligast från ca 5 eller 10 till ca 30 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt.
- 30

- g) När (1.1) ingår förekommer den lämpligen i ett förhållande mellan komponenterna (2) och (1.1) av ca 1:0,5 till 40, lämpligen ca 1:0,5 till 20, mera lämpligt ca 1:0,75 till 10, t.ex. ca 1:0,75 till 4 viktdelar [(2):(1)].
- h) När komponenterna (2) och (1.2) ingår förekommer de lämpligen i ett förhållande av ca 1:0,075 till ca 22, lämpligen 1:0,1 till 15, lämpligast ca 1:0,15 till 6 viktdelar, t.ex. ca 1:0,5 till 3 viktdelar [(2):(1.2)].
- i) När komponenterna (3) ingår [inklusive både komponenter av typ (3.1) och (3.2.)], föreligger de i allmänhet i en mängd upp till ca 90 vikt-%, t.ex. från ca 20 till ca 90 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt. Mera lämpligt är att komponenterna (3) ingår i en mängd från ca 20 eller 25 till ca 80 eller 90 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt, t.ex. från ca 25 till ca 55 vikt-% när en komponent (1.1) används, eller från ca 40 till 75 vikt-% när en komponent (1.2) används.
- j) När cyklosporin och komponent (3) [inklusive både komponenter av typ (3.1.) och (3.2.)] ingår föreligger de i allmänhet i ett förhållande från ca 1:0,5 till 20, mera lämpligt till 20 viktdelar. Det är lämpligt att de ingår i ett förhållande av ca 1:1 till 10 viktdelar, t.ex. ca 1:1 till 5 viktdelar när en komponent (1.1) ingår eller ca 1:3 till 8 viktdelar när en komponent (1.2) ingår. [cyklosporin: (3)].

För kompositioner enligt definitionen under (A) och (B) ["mikroemulsions-förkoncentrat" och mikroemulsioner] kommer de relativa proportionerna av ingredienserna innefattande (1) den hydrofila fasen, (2) den lipofila fasen och (3) det ytaktiva medlet att variera med den föreliggande cyklosporin-koncentrationen. De varierar också i proportion till varandra.

Kompositioner enligt (A) kan sålunda definieras såsom

- innefattande en cyklosporin tillsammans med (1) en hydrofil fas [t.ex. som definierats under (1.1) eller (1.2) ovan], (2) en lipofil fas [t.ex. som definierats under (2.1) eller (2.2) ovan] och ett ytaktivt medel [t.ex. som definierats under (3.1) eller (3.2) ovan], varvid de relativa proportionerna cyklosporin:(1):(2):(3) är sådana att en mikroemulsion [t.ex. av typen o/v] kan uppnås vid kontakt med vatten, t.ex. som tidigare angivits, i de relativa proportionerna 1:1 vikt-delar [cyklosporin+(1)+(2)+(3):H₂O] eller mer.
- 10 På liknande sätt iknande kompositioner enligt (B) definieras som innefattande en cyklosporin tillsammans med komponenter (1), (2) och (3) enligt ovan och vatten i sådana relativa proportioner, t.ex. som angivits ovan, som krävs för att åstadkomma en mikroemulsion [t.ex. av typen o/v].
- 15 Kompositioner enligt (A) och (B) innefattar företrädesvis från ca 2 till ca 30 vikt-%, mera föredraget från ca 5 till ca 20 vikt-%, mest föredraget från ca 10 till ca 15 vikt-% cyklosporin, baserat på totalvikten av cyklosporinen plus komponenterna (1) + (2) + (3).
- 20 När (1) i kompositionerna (A) eller (B) är såsom definierats ovan under (1.1), exempelvis innefattar Transcutol eller Glycofurol, föreligger komponenterna (1.1), (2) och (3) företrädesvis i mängder från ca 15 till ca 85%, mera föredraget från ca 25 till ca 65% av (1.1), från ca 2 till ca 40%, mera föredraget från ca 3 till ca 35%, mest föredraget från ca 3 till ca 30% av (2) och från ca 15 till ca 85%, mera föredraget från ca 25 till ca 55 eller 60% av (3), varvid alla %-uppgifterna är viktbaserade på summan av (1.1) + (2) + (3). Det är av särskilt intresse att använda Glycofurol.
- 25 När (1) i kompositionerna (A) eller (B) är 1,2-propylen-glykol [(1.2) ovan] föreligger komponenterna (1.2.), (2) och (3) lämpligen i mängder från ca 3 till ca 35%, mera föredraget från ca 3 till ca 25% av (1.2), från ca 2 till ca 35%, mera föredraget från ca 3 till ca 30% av (2) och från ca 45 till ca 90%, mera föredraget från ca 50 till ca 90%, t.ex. från ca 55 till ca 80% av (3), varvid alla %-uppgifter är viktbaserade på summan av (1.2) + (2) + (3). Som tidigare angivits innefattar komponenten (3) i allmänhet både ett
- 30
- 35

ytaktivt medel och ett sam-ytaktivt medel när (1) är 1,2-propylenglykol. När ett sam-ytaktivt medel används är förhållandet ytaktivt medel till sam-ytaktivt medel lämpligen upp till 50:1, företrädesvis upp till 20:1, mera föredraget upp till 15:1, t.ex. från 2 till 15:1 viktdelar (ytaktivt medel:sam-ytaktivt medel).

Bifogade Fig. I visar en trevägskurva för relativa koncentrationer av komponenterna (1.1) (t.ex. Glycofurol), (2) (t.ex. Miglyol 812) och (3) (t.ex. Cremophore RH40) i kompositioner enligt (A) och med en cyklosporinhalt av ca 10 vikt-% (t.ex. av Ciclosporin). Den relativa koncentrationen av komponenten (1.1) ökar från 0% utmed diagrammets vänstra kant till 100% i det undre högra hörnet, såsom markeras av pilen "1.1". Koncentrationen av komponent (2) ökar från 0% i diagrammets högra kant till 100% i det undre vänstra hörnet såsom markeras av pilen "2". En komposition som endast innehåller 50% av (1.1) och 50% av (2) betecknas sålunda som mittpunkten på diagrammets baslinje. Den relativa koncentrationen av komponent (3) ökar från 0% vid diagrammets baslinje till 100% vid den övre spetsen, såsom markeras med pilen "3". Linjerna inom diagrammet representerar steg om 10%, från 0% vid varje kant till 100% vid motstående spets.

För kompositioner enligt definitionen under (A) och (B) ligger de relativa proportionerna av komponenterna (1.1), (2) och (3) lämpligen i området A, som begränsas av linjen a i Fig. I. Mera lämpligt är att de relativa proportionerna av komponenterna (1.1), (2) och (3) ligger inom området B, som avgränsas av linjen b i Fig. I. Mikroemulsioner baserade på dessa egenskaper har befunnits ha störst stabilitet, t.ex. >24h/en medelpartikelstorlek mindre än 1000Å. Kompositioner enligt uppfinningen, som innehåller komponenterna (1.1), (2) och (3) i de relativa proportioner som angivits ovan med hänvisning till Fig. I, representerar följaktligen speciellt föredragna utföringsformer.

Bifogade Fig. II visar ett trevägsdiagram för de relativa koncentrationerna av komponenterna (1.2), (2) t.ex. Miglyol 812 och (3) i kompositioner enligt (A) och innehållande ca 10 vikt-% cyklosporin (t.ex. Ciclosporin). I detta

fall innefattar (3) en lämplig blandning av ytaktivt medel och sam-ytaktivt medel, t.ex. i ett förhållande av 1:1 viktdelar, exempelvis innehållande 11 viktdelar Cremophor RH40 och 1 viktdel glycerolmonooleat. De relativa mängderna av komponenterna (1.2), (2) och (3) anges såsom för Fig. I med pilar "1.2", "2" resp. "3".

För kompositioner definierade under (A) och (B) ligger de relativa proportionerna av komponenterna (1.2), (2) och (3) lämpligen i området X, som avgränsas av linjen x i Fig. II. Mera lämpligt är att de relativa proportionerna av komponenterna (1.2), (2) och (3) ligger i området Y, som avgränsas av linjen y i Fig. II. Mest lämpligt är att de relativa proportionerna av komponenterna (1.2), (2) och (3) ligger inom området Z i Fig. II, som avgränsas av linjen z, varvid mikroemulsioner baserade på proportioner inom områdena Y och Z har en medelpartikelstorlek av storleksordningen 1100Å resp. <200Å och en stabilitet t.ex. >24h.

Kompositioner enligt (E) ovan kan dessutom innefatta ett förtjockningsmedel även om detta i allmänhet är mindre föredraget, såsom angivits tidigare. Lämpliga förtjockningsmedel inbegriper godtyckliga av de som ovan beskrivits under (4). Mängden förtjockningsmedel kan variera t.ex. beroende på den erforderliga konsistensen hos slutprodukten, t.ex. beroende på om den skall ha förtjockad flytbar form, exempelvis för fyllning på kapslar eller liknande, eller vara tillräckligt elastisk för att vara formnings- eller gjutningsbar, t.ex. för användning vid tillverkning av tabletter eller liknande. Mängden kommer givetvis att bero på karaktären hos det valda förtjockningsmedlet. I allmänhet kommer komponenten (4) att ingå i en mängd upp till ca 25 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt, mera lämpligt i en mängd upp till ca 15 eller 20 vikt-%, t.ex. i en mängd från 0,5 eller 5 upp till 15 eller 20 vikt-% baserat på kompositionens totalvikt.

Kompositioner i enlighet med (E) kan vidare innehålla ytterligare tillsatser eller ingredienser, t.ex. som beskrivits tidigare med hänvisning till kompositionerna (A) och (C). Speciellt kan de innehålla antioxidanter, t.ex. i en mängd upp till ca 0,5 eller 1 vikt-%, baserat på kompositio-

nens totalvikt, och sötningsmedel eller aromämnen, t.ex. i en mängd upp till ca 2,5 eller 5 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt.

5 Kompositioner (E) i enlighet med definitionen (A) har befunnits ha speciellt fördelaktiga egenskaper vid oral administrering, exempelvis både vad det gäller konsistens och uppnådd hög nivå av biotillgänglighet. Det har speciellt, och i motsats till andra galeniska system t.ex. som är kända inom tekniken, visat sig att sådana kompositioner är kompatibla
10 med tensidmaterial, t.ex. gallsalter, som finns i magtarmkanalen. De är sålunda fullt dispergerbara i vattenhaltiga system innehållande sådana naturliga tensider och är sålunda kapabla att in situ bilda mikroemulsionssystem, som är stabila och inte fälls eller på annat sätt bryter den fina partikelstrukturen. Funktionen hos sådan system vid oral
15 administrering förblir oberoende av och/eller opåverkad av den relativa närvaron eller frånvaron av gallsalter vid någon speciell tid eller för någon given individ. Sådana kompositioner representerar följaktligen en speciellt föredragen utföringsform av uppfinningen.
20

Kompositioner i enlighet med (E) ovan komponenteras företrädesvis till enhetsdosform, t.ex. genom att fyllas i oralt administrerbara kapselskal, t.ex. mjuk- eller hårdgelatinkapslar eller genom tablettering eller andra formningsprocesser. När kompositionerna (E) är i enhetsdosform innehåller varje enhetsdos lämpligen mellan 5 eller 10 och ca 200 mg cyklosporin, mera lämpligt mellan ca 15 eller 25 och ca 150 mg, t.ex. 25, 50 eller 100 mg cyklosporin. Enhetsdosformerna i enlighet med uppfinningen, lämpliga för administrering 1, 2 eller 3 gånger dagligen upp till 5 gånger dagligen (t.ex. beroende på det speciella syftet med terapin, terapifasen, etc.) innefattar lämpligen t.ex. ca 50 mg eller ca 100 mg cyklosporin per enhetsdos.
25
30

Kompositioner i enlighet med (B) ovan för oral administrering kan framställas genom att man sätter kompositioner enligt beskrivningen i anslutning till (A) eller (E) ovan till vatten eller något annat vattenhaltigt system, t.ex. i relativa proportioner (komposition:H₂O) enligt beskrivningen
35

ovan, exempelvis en sötad eller smaksatt dryckesberedning. Sådana kompositioner kan sålunda innefatta ett godtyckligt system enligt vad som definierats ovan eller beskrivits i samband med kompositionerna (A) eller (E), plus tillräckligt med vatten för att bilda en mikroemulsion.

Kompositionerna enligt definitionen (D) ovan är speciellt avsedda för oral administrering, även om användning av former lämpade för t.ex. topisk, inklusive dermal och topisk oftalmisk, parenteral eller rektal administrering liksom för intralesional injektion, också omfattas.

I fallet med kompositioner enligt definitionen under (D) kan cyklosporinen och den erforderliga komponenten (1.1) ingå i ett förhållande av ca 1:0,5 till 200, företrädesvis ca 1:0,5 till 100, mera föredraget ca 1:0,5 till 50 viktdelar. Än lämpligare är att de ingår i ett förhållande av ca 1:1 till 10, mera föredraget 1:1 till 5, mest föredraget ca 1:1,5 till 2,5, t.ex. ca 1:1,6 eller 1:2 viktdelar [cyklosporin:(1.1)]. Cyklosporin och den erforderliga komponenten (5) ingår lämpligen i ett förhållande av ca 1:3 till 200, företrädesvis ca 1:3 till 100, mera föredraget ca 1:3 till 50 viktdelar. Än mer lämpligt är att de föreligger i ett förhållande av ca 1:5 till 20, företrädesvis ca 1:5 till 10, mest föredraget ca 1:6,0 till 6,5, t.ex. ca 1:6,25 viktdelar [cyklosporin:(1.1)].

Lämpliga kompositioner i enlighet med (D) bereds i enhetsdosform, vare sig det gäller oral administrering eller annan. Mängden cyklosporin i sådana enhetsdosformer kommer givetvis att variera beroende på t.ex. det tillstånd som skall behandlas, det avsedda administreringssättet och den önskade effekten. I allmänhet innehåller dock enhetsdosformer i enlighet med (D) lämpligen från ca 2 till ca 200 mg cyklosporin per enhetsdos.

Lämpliga doseringsformer för oral administrering inbegriper t.ex. vätskor, granulat och liknande. Föredragna doseringsformer är dock enhetsdosformer, exempelvis tabletterade eller kapslade former, speciellt hård- eller mjukgelatinkapslade former.

Enhetsdosformer för oral administrering i enlighet med

(D) innehåller lämpligen från ca 5 eller 10 till ca 200 mg, mera lämpligt från ca 15 eller 20 till ca 100 mg, t.ex. 25, 50 eller 100 mg cyklosporin per enhetsdos.

5 Kompositioner (D) har vidare fördelen att de är kapabla att bilda basen för kompositioner som uppvisar modifierade frisättningsegenskaper, exempelvis fördröjd frisättning av cyklosporin eller frisättning av cyklosporin under längre tidsperioder, t.ex. efter oral administrering. Sådana kompositioner innefattar dessutom en komponent med förmåga att
10 modifiera kompositionens frisättningsegenskaper med avseende på cyklosporinen. Sådana komponenter inbegriper exempelvis (4), ett förtjockningsmedel, t.ex. i enlighet med någon av (4.1) till (4.5) ovan.

När kompositioner (D) innefattar en komponent (4) föreligger denna lämpligen i en mängd från ca 0,5 till 50 vikt-%, mera föredraget från ca 1 till 20 vikt-%, mest föredraget från ca 2 till 10 vikt-%, baserat på totalvikten av cyklosporin + (1.1) + (4) + (5).

Som tidigare angivits ingår i kompositioner enligt (D)
20 med fördel en eller flera stabilisatorer eller buffrande medel eller polyoxialkylenfria ytaktiva medel. Sådana stabilisatorer och/eller buffringsmedel ingår lämpligen i en mängd upp till 5 vikt-% eller, när citron- eller ättiksyra används, upp till 10 vikt-% baserat på vikten av cyklosporin + (1.1) +
25 (5). När ett ytaktivt medel enligt ovan ingår är mängden därav lämpligen från ca 5 till ca 50 vikt-%, mera föredraget från ca 10 till ca 25 vikt-% baserat på vikten av komponenten (5).

Kompositioner i enlighet med (D) innehåller också lämpligen ytterligare tillsatser, speciellt aromämnen, eller särskilt, antioxidanter. Lämpliga antioxidanter och mängderna därav är såsom tidigare beskrivits i samband med kompositionerna (E).

Kompositioner enligt (D) är också företrädesvis fria
35 eller väsentligen fria från lägre alkanoler, särskilt etanol, och innehåller t.ex. mindre än 5%, mera föredraget mindre än 2%, t.ex. från 0 till 1% av lägre alkanolkomponenter, baserat på kompositionens totalvikt.

Kompositioner enligt definitionen under (A) till (C) ovan är också av speciellt intresse för topisk administrering. Följaktligen erbjuder föreliggande uppfinning i en ytterligare aspekt:

- 5 F) Kompositioner enligt definitionen under något av (A) till (C) ovan för topisk, speciellt dermal applicering, dvs. i en form lämpad eller bekväm för topisk applicering.

10 När topisk administrering avses ingår cyklosporinen lämpligen i en mängd från ca 0,05, mera föredraget från ca 0,1, till ca 15 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt. Mera föredraget är att cyklosporinen ingår i en mängd från ca 0,1 till ca 10 vikt-%.

15 I fallet med kompositioner (F), vilka är kompositioner enligt (A) eller (B), kommer de relativa proportionerna av komponenterna (1), (2) och (3) att vara som tidigare beskrivits för sådana kompositioner, t.ex. med hänvisning till Fig. I och II.

20 Kompositioner (F) i enlighet med (C) kan å andra sidan anta godtycklig lämplig form, t.ex. omfatta lösningar, suspensioner, dispersioner och vanliga emulsioner. Komponenten (1.1) kan lämpligen ingå i sådana kompositioner i en mängd från ca 1 till ca 70%, företrädesvis från ca 5 till ca 50%, mera föredraget från ca 7 till ca 25 vikt-%, baserat på
25 kompositionens totalvikt.

Kompositioner (F) innehåller lämpligen en eller flera bärare eller spädningsmedel och/eller andra ingredienser, som bildar ett bärarsystem, t.ex. förtjockningsmedel, emulgermedel, konserveringsmedel, fuktighetsmedel, färgämnen osv.

30 Kompositioner (F) kan ha varje form lämpad för topisk applicering, t.ex. applicering på huden, exempelvis vara flytbar, t.ex. ha flytande eller halvflytande form, ha pulverform eller vara i form av en topiskt applicerbar spray. Exempel på lämpliga flytbara former inbegriper t.ex. geler,
35 däribland olja-i-vatten-emulsioner och vatten-i-olja-emulsioner eller mikroemulsioner, krämer, pastor och salvor och

liknande, liksom lotioner och tinkturer etc. Sådana kompositioner inbegriper även t.ex. kataplasma och (gröt)omslag liksom transdermala lappsystem.

- Valet av excipienter för framställningen av sådana beredningar kommer givetvis att bestämmas av den önskade beredningstypen och det speciella tillstånd som skall behandlas, tillståndets status, område som skall behandlas, hudtillståndet och den önskade effekten. Sålunda behandlas kronisk psoriasisplack lämpligen med hydrofoba, t.ex. fettbaserade kompositioner, exempelvis kompositioner i enlighet med uppfinningen innehållande en petrolatumbaserad salva eller kräm som bärarmedium. Kompositioner för användning vid behandling av sjukdomstillstånd involverande inflammatoriska processer i akut fas behandlas däremot lämpligen med mera hydrofila kompositioner, t.ex. kompositioner i enlighet med uppfinningen i form av en olja-i-vatten-emulsion eller gel. Även om kompositioner (F) kan innehålla t.ex. lägre alkanoler, exempelvis etanol, exempelvis som spädningsmedel eller spädningsmedelkomponent, bör man undvika dessa, t.ex. när ömtålig hud skall behandlas såsom är fallet vid psoriasis. Föredragna kompositioner (F) är sålunda alkanolfria eller huvudsakligen alkanolfria, t.ex. innehåller mindre än 5 vikt-%, mera föredraget mindre än 2 vikt-%, t.ex. från ca 0 till 1 vikt-% alkanolkomponent, speciellt etanol.
- Särskilt föredragna kompositioner (F) är kompositioner i enlighet med (A), (B) eller (C), som dessutom innefattar: (6) ett (ytterligare) farmaceutiskt godtagbart spädningsmedel eller bärare, som inte är blandbar med komponenten (1.1.). Nämnade kompositioner antar företrädesvis formen av en vattenfri eller väsentligen vattenfri emulsion, dvs. innehållande mindre än 10%, företrädesvis mindre än 5%, mest föredraget mindre än 1% vatten. Sådana emulsioner inbegriper både emulsioner innehållande komponent (1.1.) i (6) och emulsioner innehållande (6) i (1.1.). De innefattar företrädesvis en emulsion av (1.1.) i (6).

Lämpliga komponenter (6) innefattar exempelvis:

6.1. Fasta kolväten, exempelvis vaseliner, t.ex. raffinerat

vaselin eller Vaseline[®], cerisin och fasta paraffiner, liksom vaxer inklusive animaliska, vegetabiliska och syntetiska vaxer som t.ex. spermaceti-, karnauba- och bivax;

- 5 6.2. Flytande kolväten, t.ex. flytande paraffiner och fettsyrastrar såsom isopropylmyristat och cetylpalmitat;

- 10 6.3. Icke-flyktiga silikoner inklusive silikonoljor och pastor, och silikon-polyalkylenoxid-sam-polymerer [jfr. Fiedler loc. cit. sid. 1109 och 1110], exempelvis sådana kända och kommersiellt tillgängliga under varunamnet Piroethicon.

- 15 Komponenterna (6) ingår lämpligen i kompositioner (F) i en mängd upp till ca 80 vikt-%, t.ex. från ca 5 till ca 70 vikt-%, företrädesvis från ca 25 till ca 60 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt.

Genom användning av enskilda ingredienser (6) eller blandningar därav kan man få emulsioner i flytande eller halvfast form, beroende på t.ex. de önskade kraven för topisk applicering.

- 20 Kompositioner (F) innehåller också lämpligen något ytaktivt medel. Lämpliga ytaktiva medel innefattar speciellt lipofila ytaktiva medel, däribland de som listats ovan under (3.2.1.) till (3.2.7.), speciellt ytaktiva medel med ett HLB av ca 5-7. Exempel på särskilt användbara ytaktiva medel i samband med kompositionerna (F) inbegriper exempelvis ytaktiva medel beskrivna under (3.1.2.) och (3.2.3.) ovan liksom glycerolmonostearat, propylenglykolmonostearat, dietylen-glykolmonostearat och glycerolricinoleat.

- 30 Ytaktiva medel enligt ovan ingår lämpligen i kompositionen (F) i en mängd upp till ca 60%, t.ex. från ca 2 till ca 50%, företrädesvis från ca 10 till ca 40 vikt-% baserat på kompositionens totalvikt.

- 35 Kompositioner (F) kan vidare innefatta ett eller flera konsistensförbättrande medel, exempelvis mikrokristallina vaxer, vegetabiliska oljor såsom olivoljor, majsoljor och

fröoljor, och vegetabiliska oljederivat inklusive hydrerade vegetabiliska oljor och partiella glycerider av vegetabiliska oljor, t.ex. i en mängd från ca 0,1 till ca 10 vikt-%, företrädesvis från ca 1 till ca 5 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt.

5

Kompositionerna (F) innehåller också lämpligen:

- en antioxidant, t.ex. någon av de antioxidanterna som tidigare beskrivits i samband med kompositionerna (A), exempelvis i en mängd från ca 0,01 till ca 0,5 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt;
10
- något antibakteriellt medel, t.ex. bensylalkohol, metyl- eller propylparaben, bensalkoniumklorid, bensoesyra, sorbinsyra eller klorbutanol, exempelvis i en mängd från ca 0,05 till ca 2 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt;
15
- en stabilisator såsom mikrokristallin stärkelse, natrium-EDTA eller magnesiumsulfat, exempelvis i en mängd från ca 0,1 till ca 10 vikt-%, baserat på kompositionens totalvikt; och/eller
- 20 - en hudpenetreringsförstärkare, exempelvis en C₁₂-24-mono- eller polyomättad fettsyra eller -alkohol (t.ex. vaccen-, cisvaccen-, linolein-, linolen-, elaidin-, olein-, petroselin-, erusin- eller nervoninsyra eller någon av deras motsvarande alkoholer, speciellt oleinsyra- eller oleylalkohol), eller 1-dodecylazacykloheptan-2-on, även känd som Azone (jfr. Fiedler loc. cit. sid. 190), t.ex. i en mängd från ca 1 till ca 20 vikt-%, lämpligen från ca 3 till ca 15 vikt-% baserat på kompositionens totalvikt.
25

30

Utöver det föregående tillhandahåller föreliggande uppfinning även ett förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition enligt definitionen ovan, t.ex. såsom definierats under endera av (A) till (F) ovan, vilket för-

5 farande innefattar att man bringar de enskilda komponenterna till intim blandning och vid behov komponderar den erhållna kompositionen till enhetsdosform, exempelvis fyller nämnda komposition på gelatinkapslar, t.ex. mjuk- eller hårdgelatinkapslar.

10 I en mera speciell utföringsform tillhandahåller uppfinningen ett förfarande för framställning av en komposition enligt definitionen under endera av (A) till (D) ovan, vilket förfarande innefattar att man bringar en cyklosporin, t.ex. Ciclosporin, till intim blandning med en komponent (1.1) enligt definitionen ovan för att ge en komposition enligt definitionen under (C) och, eventuellt, en komponent (5) enligt definitionen ovan för att ge en komposition såsom definierats under (D), eller med en komponent (1.2) enligt definitionen ovan, varvid nämnda ingredienser, valfritt när 15 en komponent (1.1) används eller med nödvändighet när en komponent (1.2) används, vidare kombineras med en komponent (2) och en komponent (3) enligt definitionen ovan, varvid de relativa proportionerna av komponenterna (1.1) eller (1.2), (2) och (3) väljs på sådant sätt, att man får en komposition enligt definitionen under (A) och vidare, vid behov, för den 20 erhållna kompositionen (A) i kontakt med vatten så att man får en komposition enligt definitionen under (B) och vid behov komponderar en erhållen komposition (A), (C) eller (D) till enhetsdosform, t.ex. formen av mjuk- eller hårdgelatinkapslar. 25

I en specifik utföringsform av föreliggande uppfinning tillhandahålles ett förfarande för framställning av en komposition enligt definitionen under (A) ovan, vilket förfarande innefattar att man intimt blandar en cyklosporin, t.ex. Ciclosporin, med en komponent (1.1) eller (1.2) enligt definitionen ovan med en komponent (2) och en komponent (3) enligt definitionen ovan, varvid de relativa proportionerna av komponenterna (1.1) eller (1.2), (2) och (3) väljs i 30 förhållande till mängden använd cyklosporin så att man får ett "mikroemulsions-förkoncentrat", t.ex. en komposition med förmåga att vid tillsats till vatten, t.ex. i ett förhållande av minst 1:1 viktdelar (komposition:H₂O) ger ett system 35

innefattande en dispers fas eller partikelfas, i vilken de enskilda partiklarna har en storlek mindre än 2000Å, företrädesvis från ca 100 till ca 1000Å.

- 5 Den i samband med kompositionerna enligt uppfinningen föredragna cyklosporinen är Ciclosporin. En annan föredragen cyklosporin, på vilken läran enligt föreliggande uppfinning är tillämplig, är [Nva]²-Ciclosporin, även känd som cyklosporin G.

- 10 De följande exemplen illustreras kompositioner enligt föreliggande uppfinning. Exempelen 1, 2, 4, 5 och 7 illustrerar framställning av kompositioner i orala enhetsdosformer, lämpliga att använda t.ex. för att förhindra transplantatavstötning eller för behandling av autoimmuna sjukdomar, t.ex. någon av de autoimmuna sjukdomar eller tillstånd som
15 tidigare beskrivits, vid administrering av från 1 till 5 enhetsdoser per dag. Exempelen 3 och 6 illustrerar framställning av kompositioner för topisk applicering, lämpliga för behandling av t.ex. atopisk eller kontaktdermatit, psoriasis eller håravfall, vid applicering på det önskade terapistället, t.ex. dermatitidisk reaktion eller psoriatisk lesion
20 eller på huvudsvålen, med regelbundna intervall, t.ex. en, två eller tre gånger dagligen.

- Exempelen beskrivs med speciell hänvisning till Ciclosporin. Ekvivalenta kompositioner kan dock erhållas med
25 användning av godtyckliga andra lämpliga cyklosporiner. Speciellt kan ekvivalent kompositioner i alla fall erhållas vid utbyte av Ciclosporin mot [Nva]²-Ciclosporin i samma mängd som indicerats för Ciclosporin.

EXEMPEL 1

Framställning av orala doseringsformer: typ "mikroemulsionsförkoncentrat":

| 5 | 1.1. KOMPONENT | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----|---------------------------------|----------------------|
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 180,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 90,0 |
| 10 | (3.1.1) Cremophor RH 40 | <u>180,0</u> |
| | TOTALT | 500,0 |

Cyklosporinen löses i (1.1) med omrörning vid rumstemperatur och (2.1) och (3.1.1) sätts till den erhållna lösningen, åter med omrörning. Den erhållna blandningen fylls på
15 hårdgelatinkapslar storlek 1 och försluts med användning av Quali-Seal-teknik.

Följande kompositioner kan framställas på analogt sätt för fyllning på hårdgelatinkapslar av storlek 1 eller 2:

| 20 | 1.2. KOMPONENT | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----|---------------------------------|----------------------|
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 180,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 78,0 |
| 25 | (3.1.1) Cremophor RH 40 | <u>192,0</u> |
| | TOTALT | 500,0 |

| | 1.3. KOMPONENT | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----|---------------------------------|----------------------|
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| 30 | (1.1) Glycofurol 75 | 200,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 60,0 |
| | (3.1.1) Nikkol HCO-40 | 120,0 |
| | Etanol* | 19,0 |
| 35 | Askorbylpalmitat** | <u>1,0</u> |
| | TOTALT | 450,0 |

* samlösningsmedel (hydrofil fas)

** Antioxidant

| 1.4. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----------------|---------------------------------|----------------------|
| 5 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1) Glycofurol 75 | 100,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 75,0 |
| | (3.1.7) Lecitin | <u>75,0</u> |
| | TOTALT | 300,0 |
| 1.5. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
| 10 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 100,0 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 260,0 |
| | (1.2) Propylenglykol | 50,0 |
| | (2.1) Myritol 318 | 100,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 340,0 |
| 15 | BHA* | <u>5,0</u> |
| | TOTALT | 855,0 |
| * Antioxidant | | |
| 1.6. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
| 20 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.2) 1,2-Propylenglykol | 68,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 68,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 250,0 |
| | (3.2.5) Glycerolmonooleat* | <u>24,0</u> |
| | TOTALT | 460,0 |
| 1.7. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
| 30 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.2) 1,2-Propylenglykol | 68,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 24,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 250,0 |
| | (3.2.5) Glycerolmonooleat* | <u>68,0</u> |
| 35 | TOTALT | 460,0 |

| 1.8. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
|--------------------|---------------------------------|----------------------|
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 100,0 |
| | (1.2) 1,2-Propylenglykol | 75,0 |
| 5 | (2.1) Miglyol 812 | 25,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 150,0 |
| | (3.2.5) Glycerolmonooleat* | <u>150,0</u> |
| | TOTALT | 500,0 |
| | | |
| 10 1.9. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.2) 1,2-Propylenglykol | 200,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 50,0 |
| 15 | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 150,0 |
| | (3.2.7) Generol 122 E16* | <u>50,0</u> |
| | TOTALT | 500,0 |
| | | |
| 20 1.10. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.2) 1,2-Propylenglykol | 75,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 75,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 250,0 |
| 25 | (3.2.7) Generol 122 E25* | <u>50,0</u> |
| | TOTALT | 500,0 |

*Sam-ytaktivt medel

30 Kompositionerna 1.1, 1.2, 1.6 och 1.7 är speciellt föredragna. Kompositioner ekvivalenta med 1.1 till 1.5 kan i alla fallen framställas genom utbyte av Glycofurol-komponenten mot Transcutol i samma eller ekvivalent mängd.

35 Kompositioner ekvivalenta med 1.1 till 1.5 kan framställas med utbyte av 50 mg cyklosporin mot 15, 20 eller 100 mg cyklosporin (t.ex. Ciclosporin), varvid mängderna av de övriga komponenterna för varje komposition är såsom angivits.

EXEMPEL 2

Framställning av orala doseringsformer: typ förtjockat "mikroemulsions-förkoncentrat":

| 5 | 2.1. KOMPONENT | MÄNGD |
|----|---------------------------------|--------------|
| | | (mg/kapsel) |
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 180,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 90,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 180,0 |
| 10 | (4.2) Methocel K100 | <u>100,0</u> |
| | TOTALT | 600,0 |

Ciclosporin och (1.1) till (3.1.1.) kombineras som i Exempel 1 och den erhållna blandningen blandas homogent med (4.2). Produkten fylls på hårdgelatins kapslar av storlek 2. Följande kompositioner kan fås på analogt sätt:

| 20 | 2.2. KOMPONENT | MÄNGD |
|----|---------------------------------|--------------|
| | | (mg/kapsel) |
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 180,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 90,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 180,0 |
| | (4.6) Aerosil 200 | 9,0 |
| 25 | (4.2) Methocel K100 | <u>100,0</u> |
| | TOTALT | 609,0 |

| 30 | 2.3. KOMPONENT | MÄNGD |
|----|---------------------------------|-------------|
| | | (mg/kapsel) |
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 100,0 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 210,0 |
| | (2.1) Myritol 318 | 90,0 |
| | (3.1.1) Nikkol HCO-60 | 170,0 |
| | (4.2) Klucel EF | <u>30,0</u> |
| 35 | TOTALT | 600,0 |

Kompositioner ekvivalenta med 2.1 till 2.3 kan framställas genom utbyte av Glycofurol-komponenten mot Transcutol i samma eller ekvivalenta mängder.

EXEMPEL 3

Framställning av topiskt applicerbara former: typ "mikro-emulsions-förkoncentrat":

| | KOMPONENT | VIKT-% |
|---|---------------------------------|--------|
| 5 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 0,1 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 50,0 |
| | (2.1) Miglyol 812 | 16,6 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 33,3 |

- Ovanstående komposition framställs analogt med Exempel 10
1. Man får en ekvivalent komposition vid utbyte av Glycofurol-komponenten mot Transcutol. Kompositionen kan göras krämbaserad, gel-baserad eller liknande genom kombination med ytterligare tillsatser, t.ex. hydrokolloid förtjockningsmedel, paraffiner etc., såsom tidigare beskrivits.

15 EXEMPEL 4

Framställning av orala doseringsformer: typ reguljära emulsionsför-koncentrat:

| | 4.1. KOMPONENT | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----|---------------------------------|----------------------|
| 20 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 100,0 |
| | (1.1) Transcutol | 154,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 146,0 |
| | (3.2.1) Labrafil M 1944 CS | <u>50,0</u> |
| 25 | TOTALT | 450,0 |

- Cyklosporin löses i (1.1) med omrörning vid rumstemperatur och (3.1.1) och (3.2.1) sätts till den erhållna lösningen, åter med omrörning. Den erhållna blandningen fylls på hårdgelatinkapslar storlek 1 och försluts med användning av 30 Quali-Seal-teknik.

Följande kompositioner kan framställas på analogt sätt för fyllning på hårdgelatinkapslar av storlek 1 eller 2 allt efter vad som är lämpligt.

| 4.2. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----------------|---------------------------------|----------------------|
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.1) Transcutol | 80,0 |
| 5 | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 75,0 |
| | (3.2.1) Labrafil M 2130 CS | <u>25,0</u> |
| | TOTALT | 230,0 |
| 4.3. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
| 10 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 100,0 |
| | (1.1) Glycofurol 75 | 150,0 |
| | (3.1.1) Nikkol HCO-40 | <u>200,0</u> |
| 15 | TOTALT | 450,0 |
| 4.4. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.1) Transcutol | 100,0 |
| 20 | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 94,0 |
| | (3.2.1) Labrafil M 1944 | <u>31,0</u> |
| | TOTALT | 275,0 |

Ekvivalenta kompositioner kan framställas genom att man byter ut Transcutol i 4.1, 4.2 eller 4.4 mot samma eller ekvivalent mängd Glycofurol, eller Glycofurolen i 4.3 mot samma eller ekvivalent mängd Transcutol.

EXEMPEL 5

Framställning av orala doseringsformer: typ förtjockat emulsionsför-koncentrat:

| 5.1. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----------------|---------------------------------|----------------------|
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| | (1.1) Transcutol | 80,0 |
| 35 | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 75,0 |
| | (3.2.1) Labrafil M 1944 CS | 25,0 |
| | (4.1) Eudragit E | <u>50,0</u> |
| | TOTALT | 280,0 |

(3.1.1), (3.2.1) och (4.1) kombineras med och löses i (1.1) med omrörning och lätt värmning. Cyklosporin tillsätts under lätt värmning och fortsatt omrörning och produkten fylls på hårdgelatinkapslar storlek 2 och försluts.

- 5 Följande kompositioner kan framställas på analogt sätt för fyllning på hårdgelatinkapslar av storlek 1 eller 2 allt efter vad som är lämpligt:

| 5.2. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----------------|------------------------------------|----------------------|
| 10 | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 100,0 |
| | (1.1) Transcutol | 180,0 |
| | (3.1.4) Pluronic F68 | 140,0 |
| | (3.1.6) Natriumlaurylsulfat | 5,0 |
| 15 | (4.2) Natriumkarboximetylcellulosa | <u>25,0</u> |
| | TOTALT | 350,0 |

| 5.3. KOMPONENT | | MÄNGD (mg/kapsel) |
|----------------|---------------------------------|----------------------|
| | Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| 20 | (1.1) Transcutol | 163,0 |
| | (3.1.1) Cremophor RH 40 | 100,0 |
| | (3.2.1) Labrafil M 1944 CS | 35,0 |
| | (4.3) Kollidon 30 | <u>72,0</u> |
| 25 | TOTALT | 420,0 |

Ekvivalenta kompositioner kan framställas genom att man byter Transcutol-komponenten mot Glycofurol i samma eller ekvivalent mängd.

EXEMPEL 6

- 30 Framställning av topiska doseringsformer: emulsionstyp

Följande framställs genom intim blandning av de angivna ingredienserna i analogi med Exempelen 2 och 5 ovan för att bilda salvberedningar lämpliga för topisk applicering:

| 6.1. KOMPONENT | VIKT-% |
|---------------------------------|--------|
| Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 0,1 |
| (1.1) Transcutol | 15,0 |
| (3.1.1) Cremophor RH 40 | 5,0 |
| 5 (3.2.1) Labrafil M 213 | 15,0 |
| (3.2.5) Glycerolmonostearat | 10,0 |
| (6.2) Vit petrolatum | 54,9 |

| 6.2. KOMPONENT | VIKT-% |
|---------------------------------|--------|
| Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 0,1 |
| 10 (1.1) Glycofurol | 15,0 |
| (3.2.5) Glycerolmonostearat | 8,0 |
| (6.1) Mineralolja | 39,0 |
| (6.1) Vit petrolatum | 37,9 |

EXEMPEL 7

15 Framställning av orala doseringsformer: typ sockerester

| 7.1. INGREDIENS | MÄNGD (mg/kapsel) |
|-----------------------------------|----------------------|
| Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| (1.1) Glycofurol | 100,0 |
| 20 (5) Sackarosmonolaurat L-1695* | <u>312,5</u> |
| TOTALT | 462,0 |

| 7.2. INGREDIENS | MÄNGD (mg/kapsel) |
|------------------------------------|----------------------|
| 25 Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| (1.1) Transcutol | 80,0 |
| (5) Sackarosmonolaurat L-1695* | <u>312,5</u> |
| TOTALT | 442,5 |

| 7.3. INGREDIENS | MÄNGD (mg/kapsel) |
|------------------------------------|----------------------|
| 30 Cyklosporin (t.ex. Ciclosporin) | 50,0 |
| (1.1) Glycofurol | 100,0 |
| (5) Sackarosmonolaurat L-1695* | 312,5 |
| 35 (4.2) Klucel LF | <u>50,0</u> |
| TOTALT | 512,5 |

- 5 (* Produkt kommersiellt tillgänglig från Mitsubishi-Kasei Food Corp., Tokyo 104, Japan: HLB-värde = minst 12,3: laurylesterrest-renhet = minst 95%: smp = ca 35°C: sönderdelning vid ca 235°C: ytspänning hos 0,1 vikt-% vattenlösning = ca 72,0 dyn/cm vid 25°C)

Kompositionen enligt Exempel 7.1 framställs genom att man löser cyklosporin och (5) i komponent (1.1) med omrörning och värmning över ett oljebad vid 100°C. Kompositionerna enligt Exempelen 7.2 och 7.3 framställs på analogt sätt.

- 10 De erhållna kompositionerna fylls under värmning på hårdgelatinkapslar storlek 1 (komposition 7.1 och 7.2) eller 0 (komposition 7.3).

- 15 Användbarheten hos kompositionerna enligt uppfinningen kan påvisas vid djurförsök och kliniska försök, exempelvis utförda enligt följande:

BIOTILLGÄNGLIGHETSSTUDIER PÅ HUND FÖR KOMPOSITIONER ENLIGT UPPFINNINGEN

a) Testade kompositioner

- | | | |
|----|-----------------|--------------------|
| | KOMPOSITION I | enligt exempel 1.1 |
| 20 | KOMPOSITION II | enligt exempel 1.2 |
| | KOMPOSITION III | enligt exempel 1.6 |
| | KOMPOSITION IV | enligt exempel 2.1 |
| | KOMPOSITION V | enligt exempel 2.2 |
| | KOMPOSITION VI | enligt exempel 4.4 |
| 25 | KOMPOSITION VII | enligt exempel 5.3 |

b) Testmetod

- 30 Grupper om 8 beaglehundar (hanar, ca 11-13 kg) används. Djuren får ingen föda 18h före administreringen av testkompositionen, men ges fri tillgång till vatten fram till administreringen. Testkompositionerna administreras genom sond, följt av 20 ml 0,9% NaCl-lösning. Djuren får fri tillgång till föda och vatten 3h efter administreringen av testföreningen.

2 ml blodprov (eller 5 ml för blankproven) tas från vena saphena och uppsamlas i 5 ml plaströr innehållande EDTA -15 min. (blank), 30 min., och 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 och 24h efter administreringen. Blodproven förvaras vid -18°C i väntan på undersökning.

Blodproven analyseras med RIA. Ytorna under kurvor med läkemedelskoncentration i blodet mot tiden beräknas enligt trapezoidalregeln. Variansanalys utförs beträffande AUC, yta under kurvan, Cmax (maximikoncentration) och Tmax (tid för maximum).

c) Resultat

Beräknade medelvärden för AUC (i ng h/ml⁻¹) och Cmax (i ng/ml⁻¹) från typiska testkörningar visas i följande tabell, tillsammans med beräknad variation i svaret mellan testdjur som får samma komposition (CV).

| KOMPOSITION | AUC (0-24h) | CV (%) | Cmax | CV% |
|-------------|----------------|--------|------|------|
| I | 2969 | 46,1 | 655 | 42,4 |
| II | 3315 | 35,9 | 606 | 29,0 |
| III | 3392 | 33,0 | 623 | 25,0 |
| IV | 4010 | 35,1 | 756 | 30,0 |
| V | 2769 | 27,8 | 469 | 21,7 |
| VI | 2375 | 40,3 | 518 | 29,2 |
| VII | 2329 | 23,1 | 470 | 36,1 |

Som man kan se i tabellen ovan uppvisar kompositioner enligt uppfinningen hög biotillgänglighet (AUC och Cmax) och samtidigt relativt liten variation i patientsvaret både för AUC och Cmax.

Jämförbara fördelaktiga resultat kan erhållas med användning av andra kompositioner enligt Exempler 1, 2, 4, 5 och 7, speciellt kompositionerna enligt Exempel 1.

De fördelaktiga egenskaperna hos kompositionerna enligt

upppfinningen vid oral administrering kan också påvisas vid kliniska försök, t.ex. utförda enligt följande:

- 5 Försökspersonerna är frivilliga vuxna, t.ex. yrkesutbildade män från 30 till 55 år. Försöksgrupperna omfattar lämpligen 12 personer.

Följande kriterier tillämpades för medtagning/uteslutning för försöken:

- Medtagning: normalt EKG; normalt blodtryck och normal hjärtfrekvens; kroppsvikt = 50-95 kg.
- 10 Uteslutning: kliniskt signifikant interkurrent medicinskt tillstånd som kan tänkas påverka läkemedlets absorption, distribution, metabolism, utsöndring eller säkerhet; symptom på signifikant klinisk sjukdom under tvåveckorsperioden före försöket; kliniskt relevanta onormala laboratorievärden eller
- 15 EKG; behov av samtidig medicinering under hela försökstiden; administrering av något läkemedel känt för att ha väldefinierad potentiell toxicitet mot något av de viktigaste organsystemen de senaste 3 månaderna; administrering av något försöksläkemedel inom 6 veckor före försökets början; en historia med missbruk av läkemedel eller alkohol; förlust av 500 ml blod eller mera under den senaste 3-månadersperioden; ogynnsam reaktion på läkemedel eller överkänslighet; allergisk sjukdomshistoria som kräver läkemedelsterapi; Hep-B/HIV-positiv.
- 20
- 25 Fullständig läkarundersökning utförs och EKG tas före och efter försöket. Följande parametrar utvärderas inom 1 månad före och efter försöket:
- Blod: räkning av röda blodkroppar, hemoglobin, hematokrit, erytrocytsedimentering, räkning av vita blodkroppar, utstryksprov, blodplätträkning och glukos under fasta.
- 30 Serum/plasma: totalprotein och elektrofores, kolesterol, triglycerider, Na^+ , K^+ , Fe^{++} , Ca^{++} , Cl^- kreatinin, karbamid, urinsyra, SGOT, SGPT, -GT, alkalisk fosfatas, total bilirubin, α -amylas;
- 35 Urin: pH, mikroalbumin, glukos, erytrocyter, ketonkroppar, sediment.
- Kreatinin clearance bestäms även 1 månad före försökets början.

Var och en av försökspersonerna får testkompositioner i slumpmässig följd. Kompositionerna administreras oralt, en gång till en total dos av 150 mg cyklosporin, t.ex. Ciclosporin, och minst 14 dagar får gå mellan varje administrering.

Administrering utförs morgonen efter en 10h fasta över natten med endast vatten tillåtet. Bara koffeinfria drycker tillåts under 24h efter administreringen. Försökspersonerna får inte röka under 12h efter administreringen. Försökspersonerna får en standardiserad lunch 4h efter administreringen.

Blodprov (2 ml) tas 1h före administreringen och efter administreringen vid 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 28 och 32h. För bestämning av kreatinin tas 2 ml blodprov omedelbart före administreringen och 12, 24 resp. 48h efter administreringen. Prover för cyklosporinbestämning uppsamlas i två EDTA-belagda polystyrenrör (1 ml vardera) vid varje tidpunkt och djupfrysas vid -20°C efter försiktig omrörning. Cyklosporin testas i helblod med användning av RIA med specifik och/eller ospecifik MAB-assay - detekteringsgränsen är i båda fallen ca 10 ng/ml.

Vid ett sådant försök jämförs KOMPOSITION I ovan enligt uppfinningen (i form av hårdgelatinkapslar) med KOMPOSITION X.

KOMPOSITION X [JÄMFÖRANDE (KÄND) KOMPOSITION]

Enhetsdosform (mjukgelatinkapsel) innehållande

| | | |
|----|------------------|-------------|
| | Ciclosporin..... | 50 mg |
| | Labrafil..... | 150 mg |
| 30 | Etanol..... | 50 mg |
| | Majsolja..... | 213 mg |
| | Totalt | 463 mg/dos. |

(= Sandimmun oral, drinklösning)

Vid ett på detta sätt utfört försök registreras en

biotillgänglighetsnivå på 149,0% (± 48) för KOMPOSITION I i jämförelse med KOMPOSITION X (för vilken den uppnådda biotillgängligheten sätts till 100%). AUC-värden (0-32h. ng. h/ml) och Cmax-värden (ng/ml) för KOMPOSITION I är 2992 (± 627) resp. 882 (± 18) jämfört med 2137 (± 606) och 515 (± 180) för KOMPOSITION X.

Bifogade Figurer III och IV är överlagrade grafiska representationer från ett sådant försök med Ciclosporin-koncentrationerna i helblod registrerade för alla 12 försökspatienterna efter en oral administrering av KOMPOSITION I (Fig. III) och KOMPOSITION X (Fig. IV), vart och ett i en mängd som ger en Ciclosporindosering på 150 mg, bestämd med specifik monoklonal RIA. Blodkoncentrationen (i ng/ml) är registrerad vertikalt och tiden (i h) horisontellt.

En jämförelse mellan Figurerna III och IV visar klart den markanta minskningen av variationen i svaret hos en och samma försöksperson vad gäller registrerade biotillgänglighetsparametrar, vid administrering av KOMPOSITION I jämfört med KOMPOSITION X. Den bestämda variationskoefficienten [(standardavvikelse/medelvärde) \times 100] beträffande Cmax för KOMPOSITION X är 35% jämfört med ett värde på endast 20% för KOMPOSITION I.

Samma eller liknande resultat kan uppnås efter oral administrering av andra kompositioner enligt uppfinningen, t.ex. såsom beskrivits här i exemplen, speciellt kompositionerna enligt Exempel 1.

IN VIVO TESTNING FÖR TOPISKA FORMER

TEST AV ALLERGISK KONTAKTDERMATIT PÅ MARSVIN

Marsvin (Hartley, hannar, 400-500 g) sensiteras genom applicering av 50 μ l, 0,5% DNFB i aceton/olivolja (4:1) på markerade områden av den rakade, vänstra och högra flanken. Denna andra "challenge" exponering inducerar en allergisk inflammation som leder till rodnad och cellulär infiltration (förtjockning) av huden. Testkompositionen (t.ex. i enlighet med Exempel 3.6.1 eller 6.2 ovan) i en mängd från 200-250 mg appliceras med en spatel på det DNFB-behandlade området på

den högra flanken. Den vänstra flanken behandlas på samma sätt med placebo som kontroll. Appliceringen av testkomposition/placebo utförs 5x med intervall av 20 min., 8h, 24h, 32h och 48h efter "challenge". Hudtjockleken vid applicerings-

5 stället bestäms före varje applicering och åter 8h efter den sista appliceringen genom att man lyfter huden till ett veck och mäter tjockleken på detta. Graden av rodnad eller inflammation uppskattas även visuellt på en skala från 0 till 4. Testberedningens effektivitet då det gäller att förhindra

10 inflammatoriskt svar bestäms genom jämförelse med resultat registrerade för placebobehandlade flanker.

Vid den ovannämnda testmetoden uppnås en betydande minskning av hudförtjockningen jämfört med placebo efter den första appliceringen av testkompositionen, t.ex. enligt

15 Exempler 3.6.1 eller 6.2, och fortsatt under behandlingen till försökets slut.

Följande resultat registreras för kompositionen enligt Exempel 3:

20

25

| | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|
| TID EFTER "CHALLENGE" (H) | 8 | 24 | 32 | 48 | 56 |
| % HÄMNING AV HUDTJOCK- LEK/US PLACEBOKONTROLL | 56 | 68 | 76 | 75 | 73 |

PATENTKRAV

1. Farmaceutisk komposition för oral administrering och som innehåller en cyklosporin som aktiv ingrediens,
 - 5 kännetecknad av att kompositionen är ett mikroemulsions-förkoncentrat och innefattar:
 - 1) en hydrofil komponent;
 - 2) en lipofil komponent och
 - 3) ett ytaktivt medel
 - 10 vari de relativa proportionerna mellan komponenterna är sådana att, vid blandning med ett vattenbaserat medium, så bildas spontant eller väsentligen spontant en termodynamiskt stabil mikroemulsion med en partikelstorlek från 10 nm till mindre än 200 nm.
2. Komposition enligt patentkravet 1,
 - 15 kännetecknad av att den som hydrofil komponent innefattar:
 - 1.1) en farmaceutiskt godtagbar C₁₋₅-alkyl- eller tetrahydrofurfuryl-di-eter eller -partiell eter av en lågmolekylär mono- eller polyoxialkandiol eller
 - 1.2) 1,2-propylenglykol.
 - 20 3. Komposition enligt patentkravet 1 eller 2, kännetecknad av att den som lipofil komponent innehåller en fettsyratriglycerid med medellång kedja.
4. Farmaceutisk komposition som innehåller en cyklosporin som aktiv ingrediens,
 - 25 kännetecknad av att den är en mikroemulsion som innehåller ett mikroemulsions-förkoncentrat enligt patentkravet 1 och vatten.
5. Komposition enligt patentkravet 2, kännetecknad av att den innehåller från ca 15 till ca 85% av (1.1), från ca 2 till ca 40% av (2) och från ca 15 till ca 85% av (3), allt räknat på totalvikten av
 - 30 (1.2) + (2) + (3).

6. Komposition enligt patentkravet 2,
kännetecknad av att den innehåller från 3 till ca 35% av (1.2), från ca 2 till ca 35% av (2) och från ca 45 till ca 90% av (3), allt räknat på totalvikten av (1.2) + (2) + (3).
- 5 7. Komposition enligt patentkravet 5 eller 6,
kännetecknad av att cyklosporinen finns närvarande i en mängd från ca 2 till ca 30 vikt.% räknat på totalvikten av [cyklosporin] + [(1.1) eller (1.2)] + (2) + (3).
8. Komposition enligt något av föregående patentkrav,
kännetecknad av att den har enhetsdosform och innehåller från ca 5 till ca
10 200 mg cyklosporin/enhetsdos.
9. Komposition enligt något av föregående patentkrav,
kännetecknad av att cyklosporinen är Ciclosporin.

FIG. 1

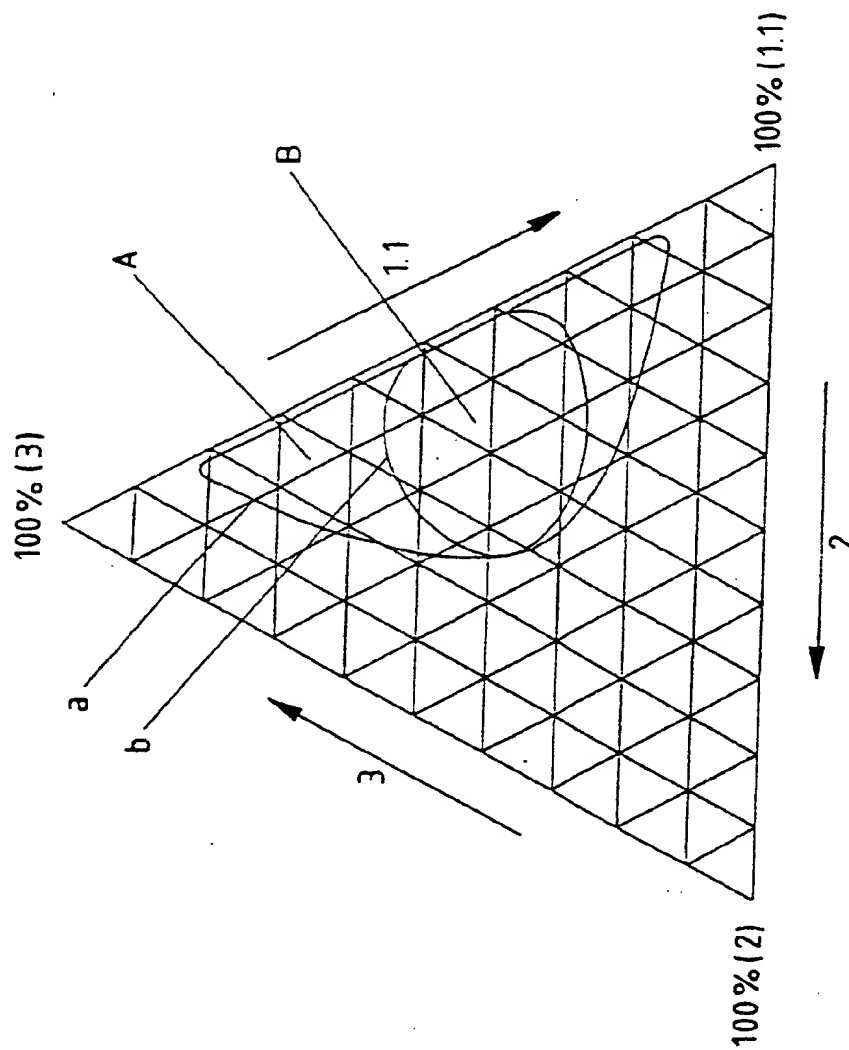


FIG. 2

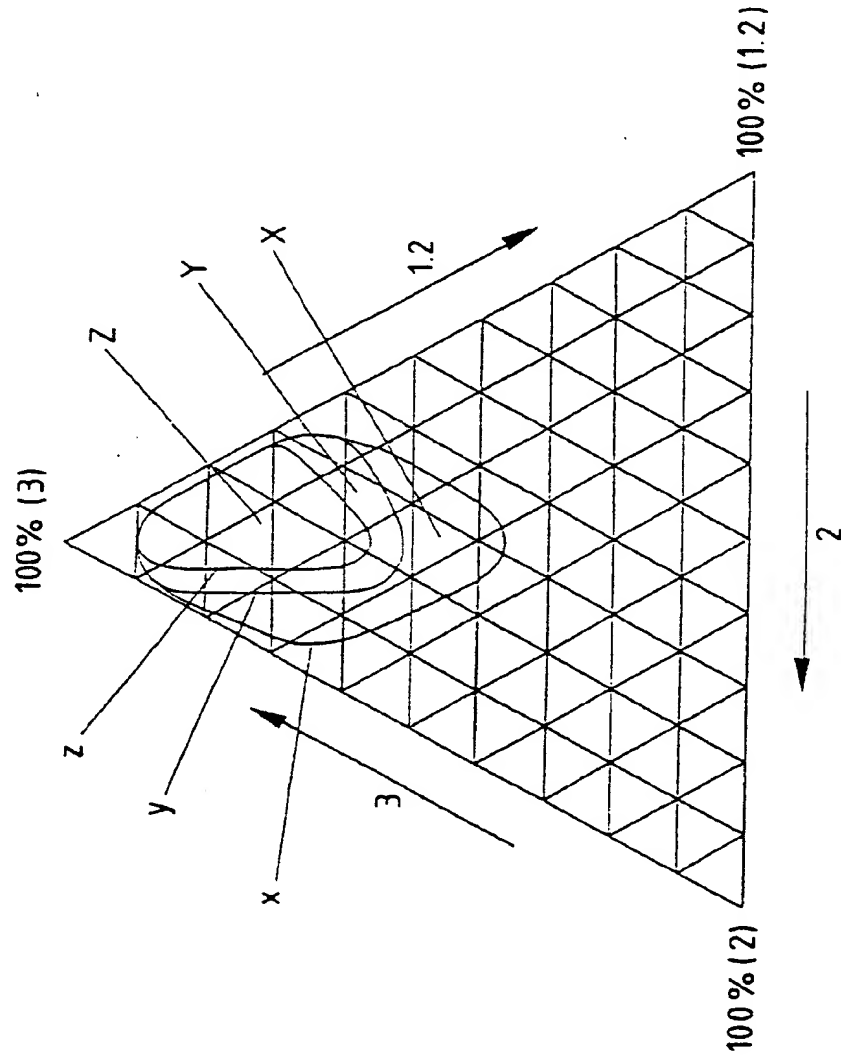


FIG. 3

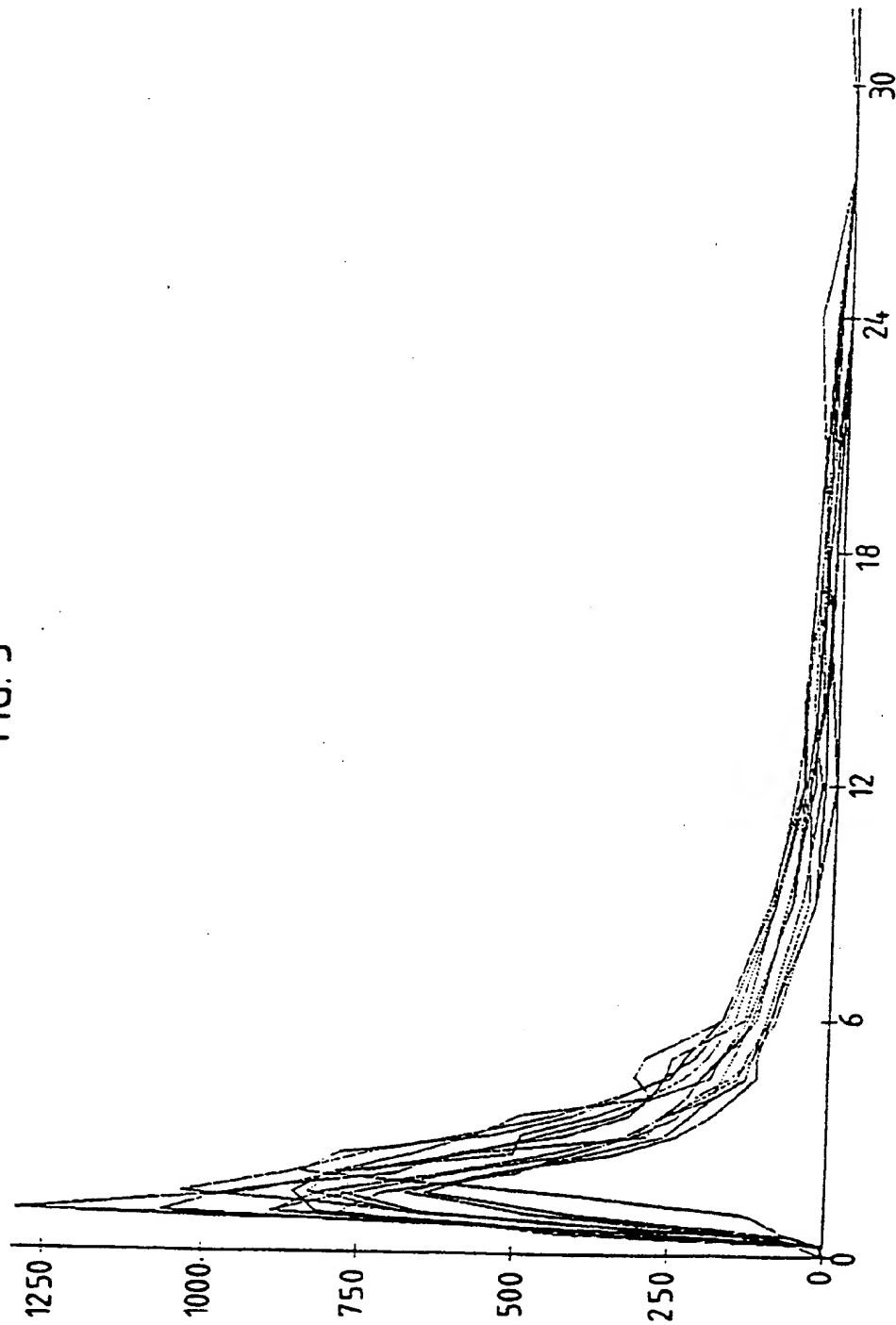


FIG. 4

